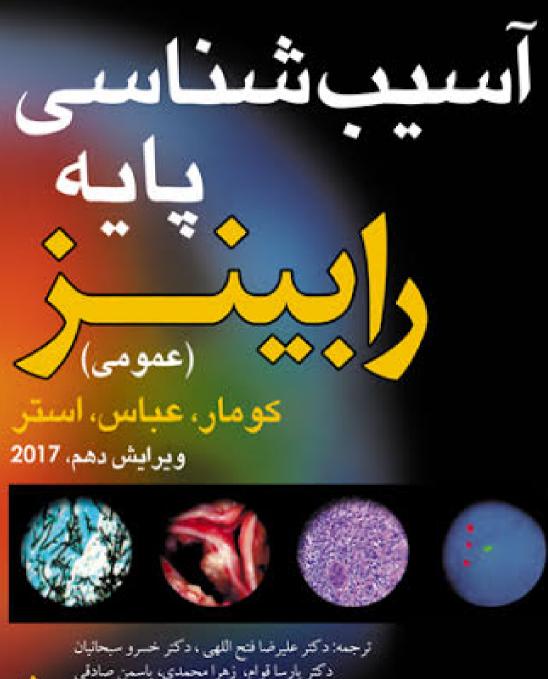
CURATIVE MEDICINE Telegram: >>> @khu_medical





رجمه: د نشر علیرضا فتح اللهی ، د نشر حسرو سبحالیان دکتر پارسا قوام، زهرا محمدی، یاسمن ضادقی زیر نظر: دکتر مسلم بهادری استاد بخش آسیب شناس دانشگاه علوم پزشکی نهران

CURATIVE MEDICINE
Telegram: >>> @khu_medical



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

آسیبشناسی پایه (عسمومی)

ويرايش دهم

تألیف کومار، عباس، استر

ترجمه

دکتر علیرضا فتحاللهی دکتر خسرو سبحانیان یاسمن صادقی زهرا محمدی دکتر پارسا قوام

زیر نظر دکتر مسلم بهادری استاد بخش آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران

MINSTUROL NO. Zavi)

5

ئربخ نـتلا

تو ت

ن ه

کرد:

ز مر

له ت

51,

سدوا

وير

ا تسا

ئرى

.یم ک یک ک

سه اد

، شد به ک سا گ

كتاب ارجمند البنا



کو مار، عباس، استر

أسيب شناسي يايه (عمومي)

ترجمه: دکتر علیرضا فتح اللهی، دکتر خسرو سبحانیان، یاسمن صادقی، زهرا محمدی، دکتر پارسا قوام زیرنظر: دکتر مسلم بهادری فروست: ۱۲۵۲ فروست: ۱۲۵۳ صفحه آرا و طراح داخل متن: فاطمه نویدی سرپرست تولید: سحر هداوند چاپ: نقش نیزار، صحافی: افشین چاپ اول، ۳۳۰۰ نسخه، مهر ۹۶ چاپ اول، ۳۳۰۰ نسخه، مهر ۹۶ شابک دوره: ۳۳۰۰–۲۰۰–۹۷۸

این اثر، مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه

شایک حلد ۲: ۷-۶۵۴-۷: ۹۷۸

كند مورد ييگرد قانوني قرار خواهد گرفت.

www.arjmandpub.com

سرشناسه: کومار، وینی (Kumar, Vinay)، ۱۹۴۴-م.
عنوان و نام پدیدآور: رابینز: آسیبشناسی پایه (عمومی)
ویرایش دهم / تألیف کومار، عباس، استر؛ ترجمه یاسمن
صادقی، زهرا محمدی، پارسا قوام؛ علیرضا فتحاللهی،
خسروسبحانیان، زیرنظر مسلم بهادری.
مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری: ۲ج.

مستحصات طاهری ۲۰۰۰ به فروست: انتشارات کتاب ارجمند؛ ۱۲۵۲ شابک ج ۱: ۰-۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۹۷۸ شابک ۲: ۷-۶۰۹-۶۰۰-۹۷۸

Robbins basic pathology, 10th ed, 2017. عنوان اصلی: عنوان اصول پاتولوژی عمومی.

عنوان دیگر: اصول پاتولوژی عمومی. موضوع: آسیب شناسی (Pathology) موضوع: آسیب شناسی (Abbas, Abul K.). شناسه آفزوده: استر، جان سی. (Aster, Jon C.). شناسه آفزوده: صادقی، یاسمن، ۱۳۷۲-، مترجم. شناسه افزوده: محمدی، زهرا، ۱۳۷۰-، مترجم. شناسه افزوده: قوام، پارسا، ۱۳۷۷-، مترجم.

شناسه افزوده: بهادری، مسلم، ۱۳۰۵ - . شیناسه افروده: رابینز، استنلی لئونارد، ۱۹۱۵ - م. اصول پاتولوژی عمومی.

پانولوری عمومی. ردهبندی کنگره: ۱۳۹۶ ۱۳۹۷ الف ۲ر/۱۱۱۸ ردهبندی دیویی: ۶۱۶/۰۷ شماره کتابشناسی ملی: ۴۸۶۹۲۱۲

مركز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۸۲۰۴۰ هعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش، تلفن ۳۸۴۴۱۰۱۶ هسبه مشبه رشت: خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۳۳۳۳۲۸۷۶–۱۱۰ شعبه بابل: خ گنجافروز، پاساژ گنجافروز، تلفن ۳۲۲۲۷۷۶۴

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست، تلفن ۹۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰

شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پ<u>شت باسانی اسانی ۱۵۰۰۰ تومان آنی</u> ، تلفن ۳۷۲۸۴۸۳۸ - ۸۳۰

با ارسال پیامک به شمارهٔ ۲۱۸۸۹۸۲۰۶۰ در جریان تازههای نشر ما قرار بگیرید؛ ارسال عدد ۱: دریافت تازههای نشر پزشکی به صورت پیامک ارسال عدد ۲: دریافت تازههای نشر روانشناسی به صورت پیامک ارسال ایمیل: دریافت خبرنامهٔ الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

پیشگفتار

دهمین ویرایش نقطه عطف مهمی در حیات یک کتاب درسی به حساب می آید. اینک زمان مناسبی برای نگاه کردن به خاستگاههای پاتولوژی پایه است که به بهترین شکل در گفتاری از استنلی رابینز در پیشگفتار ویرایش نخست (۱۹۷۱) خلاصه شده است:

«در مقولهٔ کتاب نیز همانند روندی که در مورد بشر صادق است، گهگاه می توان شاهد بود که کتابهای حجیم تر، کتابهای با حجم کمتر را در خود جای می دهند که می کوشند از دل کتابهای حجیم تر بیرون آیند. بدین لحاظ، کتاب حاضر دارای چنین رابطهای با جد بزرگ خود یا همان آسیبشنسی دارای چنین رابطهای با جد بزرگ خود یا همان آسیبشنسی رابین است. این کتاب پس از آشکار شدن معضلات دانشجویان پزشکی معاصر بود که پا به عرصهٔ وجود نهاد. امروزه برنامهٔ درسی به گونهای تجدید ساختار یافته است که تأکید بیشتری بر تجربیات بالینی مبذول می شود و از این رو، مدت زمانی که برای مطالعه وجود دارد نیز به همان نسبت کاهش می یابد. در نگارش مطالعه وجود دارد نیز به همان نسبت کاهش می یابد. در نگارش این کتاب، ضایعات نادر و مبهم بدون هیچگونه عذرخواهی حذف شده اند، و ضایعات ناشایع یا جزئی نیز فقط به اختصار شرح داده شده اند. با این حال، به نظر ما مهم بود که بحثی کموبیش کامل را شده اند. با این حال، به نظر ما مهم بود که بحثی کموبیش کامل را

اگرچه دیدگاههای استنلی رابینز در مورد اهداف این «بچه رابینز» نیز صادق هستند اما این ویرایش در مورد چند اصل بنیادین اضافه مورد بازنگری قرار گرفته است:

• نخست، واضح است که درک مکانیسم یک بیماری بیش از هر زمان دیگری به پایهریزی قوی علوم پایه استوار است. در همراهی با این مطلب، همواره مطالب زیست شناسی سلول و مولکولی پایه را در قسمتهای پاتوفیزیولوژی فصلهای گوناگون گنجاندهایم. در این ویرایش یک گام به پیشگذاشته ایم و فصل جدیدی تحت عنوان «سلول به عنوان و احدی از سلامتی و بیماری» را در ابتدای کتاب قرار داده ایم. در این فصل تلاش کرده ایم تا جنبههایی از زیست شناسی سلولی و مولکولی که باور داریم در زیست شناسی سلولی و مولکولی که باور داریم در خاص نقش دارند را بشکافیم. این فصل در ذات خود یک خوره بازآموزی زیست شناسی سلول است.

 دوم، ما به عنوان معلم حقیقتاً آگاهیم که دانشجویان بزشکی در مقابل رشد سریع اطلاعات در زمینه اساس مولکولی بیماریها احساس ضعف و سردرگمی می کنند. بنابراین آن دسته از «پیشرفتهای» جدیدی که در آزماشگاه به دست أمدهاند ولی هنوز به بالین راه نیافتهاند را حذف کردیم. بنابراین به عنوان نمونه داروهایی که برای هدفگیری جهشهای سرطانی در حال گسترش هستند و هنوز در مرحله کارآزمایی بالینی قرار دارند مورد بحث قرار نگرفتهاند، به جز در موارد نادری که شواهدی از اثربخشی آنها در شرف دستیابی است. بهطور مشابه در اختلالات ناهمگون ژنتیکی، بیشتر بر روی جهشهای شایعتر تمرکز كردهايم بدون اينكه فهرستي از تمام ژنها و پلىمورفيسمهاى دخيل ارائه كنيم. بنابراين سعى كردهايم بین مباحث پیشرفت علوم و نیازهای دانشجویان در مراحل ابتدایی کارشان تعادل برقرار کنیم. این امر نیازمند تلاش ما برای مطالعه هر فصل بود هرچند که این فصل به تازگی نگارش شده بود، تا در بسیاری از موارد بخش هایی را که در ویراستهای قبلی حضور داشتند را حذف کنیم. امیدواریم که این تغییرات باری از دوش دانشجویان بردارند و ویرایش دهم علاوه بر سادگی در درک، کتابی به روز باشد.

- سوم، از آنجایی که تصاویر درک مطالب دشوار همچون
 کنترل چرخه سلول و عملکرد ژنهای سرطانی را تسهیل
 میکنند، این هنر به شکل چشمگیری مورد بازنگری قرار
 گرفت و با افزودن عمق به تصاویر (به طوری که تصاویر با
 چهار رنگ و در سه بعد هستند) ارتقا یافت.
- درنهایت، گروهی از مشاورین بالینی را به تیم افزودیم که به
 ما در حفظ صحت و بهروزرسانی مطالب بالینی کمک کنند.

به عنوان «ابزار» کمکی دیگری برای دانشجویان جهت تمرکز بر نکات اساسی، به استفاده از کادرهای خلاصه ادامه دادیم؛ این کادرها برای جمع بندی نکات اساسی طراحی شدهاند. این کادرها علی رغم وجود خطر افزوده شدن صفحاتی به کتاب، حفظ شدند چرا که دانشجویان به شکلی یکپارچه به ما گفته بودند که این کادرها مفید هستند.

اگرچه وارد عصر ژنومیک شده ایم اما ابزارهای قدیمی و با میخزیه و تحلیل کلی و میکروسکوپی همچنان مفید مند و تغییرات ریختشناسی در مرجع حاضر نیز برجسته هاند. تأکید قوی بر روابط آسیب شناسی بالینی حفظ شده است جا که ممکن بوده است اثر آسیب شناسی مولکولی بر روی بالینی مورد تأکید قرار گرفته است. خوشحالیم که تمام این بالینی مورد تأکید قرار گرفته است. خوشحالیم که تمام این بات بدون افزودن شدن قطر کتاب صورت گرفته اند.

همچنان بر این باوریم که شفافیت در نگارش و استفاده سب از زبان درک کتاب را تقویت و فرآیند یادگیری را تسهیل ماید. افرادی که با نگارشهای قبلی کتاب آشنایی دارند هده خواهند کرد که سازماندهی مجدد چشمگیری در ی از فصول کتاب رخ داده است تا جریان اطلاعات بهبود

یابد و منطقی تر شود. اینک در عصر دیجیتال قرار دادیم و به همین خاطر متن کتاب به صورت آنلاین در دسترس است. به علاوه بیش از ۱۰۰ مورد به روزرسانی شده و بازنگری شده توسط یکی از ما (۷K) نیز در دسترس قرار دارد و به نسخه الکترونیک کتاب ضمیمه شده است. امیداوریم که این موارد تعاملی موجب بهبود و تقویت یادگیری آسیب شناسی از طریق کاربرد موارد بالینی بشود.

ویرایش این کتاب امتیاز بزرگی برای ماست و اعتماد قابل توجه دانشجویان و اساتید آسیب شناسی نسبت به خود را درک می کنیم. نسبت به مسئولیت خود آگاهیم و امیدواریم که این ویرایش به سودمندی و احتمالاً بهتر از اجداد پیشین خود باشد.

هر تلاش بزرگی از این جنس، بدون کمک افراد بسیاری به نتیجه نخواهد رسید. از همکاران فصلهای گوناگون سپاسگزاریم. بسیاری از ایشان همکاران ویراستهای پیشین این کتاب یا همان «رابینز بزرگ» هستند که در فهرست مطالب به ترتیب آورده شدهاند و تشکر ویژهای از تکتک ایشان به عمل مي آوريم. علاوه بر اين از مشاورين باليني نيز به خاطر اطلاعاتی که در اختیار ما گذاشتند قدردانی میکنیم. نام آنها به شکل جداگانه بعد از نام همکاران فهرست شده است. از ادامه هـمكارىمان با جيم يركينز بسيار خوشحاليم؛ فردى كه طراحیهایش ایدهای انتزاعی از زندگی است و مفاهیم دشوار را شفاف می سازد. از اعضای تیم مشاوره بالینی مان که فصل های گوناگون را برای اطمینان یافتن از صحت و کفایت محتوای بالینی مطالعه نمودند، سیاسگزاریم؛ نام ایشان در صفحه جداگانهای آورده شده است. دستیاران ما ترین نو و تلما رایت از شیکاگو، آنا نارویز از سان فرانسیسکو، و موریل گوتاس از بوستون در انجام کارها با ما همکاری کردند و از ایشان ممنویم.

همکاران بسیاری با ارائه نقدهای کمککننده در مباحث مورد علاقهشان، موجب بهبود متن کتاب شدند. این افراد عبارتند از: دکتر ریک آستر که آخرین اخبار در زمینه علم تغییر آبوهوا را در اختیار ما قرار داد؛ بسیاری دیگر نقدهایی به فصلهای گوناگون ارائه کردند ازجمله دکتر هاجری ترنر، جرمی سگال، نیکول سیپریانی، و آلکس گالان در دانشگاه شیکاگو. آلکس گالان به تنهایی بیش از ۱۰۰ مورد بالینی را مورد بازخوانی و بهروزرسانی قرار داد که به صورت آنلاین در دسترس بازخوانی و بهروزرسانی قرار داد که به صورت آنلاین در دسترس میباشند. سایرین با ارسال عکسهای ارزشمندی از مجموعههای شخصی شان به ما کمک کردند؛ از تکتک ایشان به دلیل همکاری ارزشمندشان سپاسگزاریم. بابت هرگونه از قلمافتادگی سهوی پوزش میطلبیم.

افراد بسیاری در Elsevier برای تولید این کتاب نقش داشتهاند. خوشبختانه این کتاب در دستان ربکا گرولیو بوده است (مدیر، توسعه محتوا)، شخصی که در چندین ویرایش با ما

همكاري ميكرده است. بيل اشميت، استراتژيست اجرايي محتوا که دوست و مشوق ما در بسیاری از ویرایشها بوده است نیز سزاوار تشکر است. به مجرد بازنشستگی، مبلغی را به جیم مریت پرداخت کرد؛ جیم مریت پیش از این بر روی کتاب ایمنی شناسی که توسط یکی از ما (AKA) نگاشته شده بود، کار کرده بود. جیم یک فرد حرفهای تمامعیار است و مسئولیت کتاب را پذیرفت. همچنین از تمام تیم تولید نیز سپاسگزاریم بهخصوص کِلی بروکر، متخصص تولید کتاب به خاطر تحمل درخواستهای بعضاً «غیرممکن» و شیوههای خاص ما در طی دورههای بى نهاىت دشوار كه بعضاً تمامنشدني به نظر مى رسيد. به خاطر به اشتراک گذاردن اشتیاق ما برای تعالی از همه تیم Elsevier تشكر مىكنيم. ازجمله كارن گياكوموكى، بريان ساليبورى، تيم سانتز، کریستین مککرچر، و میلسا دارلینگ. همچنین از دانشجویان و اساتید متعددی که در سراسر جهان با مطرح کردن يرسشهايي درباره شفافيت مطلب، همچون ويراستاراني عمل نمودند سیاسگزاریم. تلاشهای ایشان به ما ثابت کرد که این كتاب جداً توسط ايشان مطالعه شده است.

سرمایه گذاری هایی همچون این، بار سنگینی را به خانواده نویسندگان تحمیل می کند. به همین خاطر از ایشان بابت تحمل غیبت جسمی و روحی مان تشکر می کنیم. عشق و حمایتهای بیقید و شرط ایشان از ما و نیز باور مشترک شان با ما درخصوص سودمند و باارزش بودن تلاشهایمان به ما نیرو بخشید و ما را ممنون خودشان کرد به خصوص از همسرانمان رامیندر کومار، آن عباس و ارین مالون به خاطر ادامه حمایت استوارشان سیاسگزاریم.

و در نهایت ما نویسندگان از یکدیگر سپاسگزاریم به خاطر پیشرفت مشترکمان در سایه دید برتر مشترک در تدریس، فارغ از عقاید و روشهای گوناگون.

VK

AKA

JCA

منابع آنلاین برای اساتید و دانشجویان

منابع اساتيد

منابع پیشرو برای اساتید زمانی که از طریق Evolve تدریس می کنند در دسترس است. برای کسب اطلاعات بیشتر با فروشندگان محلی خود تماس بگیرید یا مستقیماً به وب سایت Evolve به آدرس https://evolve.elsevier.com مراجعه کنید. توجه: پس از تنظیم ابتدایی حساب کاربری برای دسترسی و تأیید نهایی حساب کاربری به ۱ تا ۳ روز زمان نیاز است.

مجموعه تصاوير

برای راحتی در کلاس درس، تصاویر را در اختیار اساتید قرار دادهایم تا برای اهداف تدریس به کار بگیرند. تصاویر در قالبهای POWerpoint ،JPEG، با و بدون زیرنویس جهت استفاده در اسلایدهای سخنرانی در دسترس هستند.

بانك سؤالات

اساتید به بانک کاملی از سؤالات چندگزینهای (بالغ بر ۲۵۰ سؤال) برای استفاده در تدریس دسترسی دارند.

منابع دانشجويان

منابع پیشرو برای دانشجویانی که دهمین ویرایش کتاب آسیبشناسی بایهٔ رابینز را خریدهاند در StudentConsult.com در دسترس قرار دارند.

كتاب آنلاين

متن کامل کتاب در StudentConsult.com به صورت آنلاین در دسترس است. نسخه آنلاین کاملاً قابل جستجو است و تمامی تصاویر کتاب چاپی را در بر میگیرد و قابلیتهای بیشتری همچون بزرگنمایی و نمایش اسلایدی تصاویر چندقسمتی را در اختیار میگذارد.

كادرهاى درمان هدفمند

دانشجویان در StudentConsult.com به صورت آنلاین به ۱۴ کادر درمان هدفمند در بخشهای درمان بالینی دسترسی دارند ازجمله استاتینها، درمان هدفمند سرطان پستان، ویتامین D، آسپرین و NSAIDها، درمان سندرم مارفان، و غیره. این موارد بهطور نمونه نشان میدهند که چگونه شناخت آسیبزایی مولکولی موجب پیشرفت درمانی میشود.

فيلمعا

دانشجویان در StudentConsult.com می توانند به ۳۰ ویدیوی آنلاین دسترسی داشته باشند. این فیلمها شامل این موارد هستند: آیاندیسیت حاد، آدنومیوز، آترواسکلروز، مری بارت، کارسینوم سلول بازال، سرطان پستان، پیلونفریت انسدادی مزمن، CML، سیستمیک فیبروزیس همراه با برونشکتازی، گلومرولواسکلروز دیابتی، حاملگی خارجرحمی، درماتیت اگزمایی، سندرم پولیپوز آدماتوز خانوادگی، ژیاردیاز، هموکروماتوز، بیماری هیرشپرونگ، کاردیومیوپاتی ایسکمیک، نکروز گسترده هپاتوسلولار، تراتوم کیستیک بالغ، کارسینوم متاستاتیک سلول سنگفرشی، آدنوکارسینوم جانبی موسینی، اسکلروز مولتیپل، واسکولیت نکروزان، اوستئوآرتریت، سرطان پانکراس، کارسینوم سلول کلیوی، سارکوئیدوز، سمینوما، توبرکولوز، و کولیت اولسرو.

موارد باليني

دانشـجویان مـی توانـند بـیش از ۱۰۰ مـورد بـالینی کـه در StudentConsult.com به صورت أنلاین در دسترس هستند را مطالعه کنند. این موارد بالینی به گونهای طراحی شـدهانـد کـه ارتباط آسیبشناسی بالینی و پاتوفیزیولوژی را تقویت کنند.

پرسشهای خور ارزیابی

دانشجویان می توانند به کمک پرسشهای تعاملی چندگزینهای مرتبط با هر فصل در StudentConsult.com به شکل آنلاین خود را بیازمایند و به خود نمره دهند.

به نام آن که اندیشه و خرد را به انسان ارزانی داشت

میکوش به هر ورق که خوانی تـا مـعنی أن تـمام دانـی

حدود چهل سال پیش یعنی دهه پنجاه شمسی اولین بار کتاب بسیار جالب Robbins Basic Pathology توسط عدهای از همکاران به من ارائه شد تا با هدایت و سرپرستی اینجانب آن را به فارسی برگردانند. من قبلاً کتاب دیگری از پروفسور استانلی رابینز (Stanley Robbins) تحت عنوان و پروفسور استانلی رابینز (Robbins Pathologic Basis of Disease دانشجویان دیگری زیر نظرم با اجازه خود آقای پروفسور رابینز به زبان فارسی ترجمه شده بود آشنا بودم ولی از این کتاب جدید بی خبر بودم. پس از بررسی دقیق که حدود یک هفته مرا مشغول دانشجویان در دوره عمومی پزشکی بسیار آسان تر و عملی تر از دانشجویان در دوره عمومی پزشکی بسیار آسان تر و عملی تر از کتاب اصلی است. خود دکتر رابینز این کتاب را نوشته بود:

"it arose from an appreciation of the modern medical student's dilemma. As the curriculum has become restructured to place greater emphasis on clinical experience, time for reading is correspondingly curtailed..."

مأخذ و مرجع اصلی برای آموزش پاتولوژی و امتحانات لازم پیشنهاد نمود که این پیشنهاد عملی شد. باید اضافه کنم که تمام چاپهای نه گانه این کتاب که در سالیان متمادی منتشر شد توسط دانش پژوهان ایرانی علاقمند، به فارسی ترجمه و ناشرین کتاب پزشکی آن را به سرعت منتشر کردهاند و در اکثریت قریب بـه اتفاق ترجمه آنها اینجانب نظارت مستقیم داشتهام. همان طوری که در بالا اشاره کردم در سالهای متمادی فقط تجدید چاپ نشد بلکه در هر نوبت تغییرات اساسی هماهنگ با پیشرفت دانش پزشکی و به ویژه پاتولوژی در آن داده شده است. و چنانچه فرصت کرده باشید با مراجعه به کتابخانهها و مشاهده چاپهای قبلی به تفاوتهای هر دوره پی خواهید برد. این تفاوتها نه تنها در متون نوشتاری دیده می شود بلکه در فرمت کتاب و آسان یادگیری آن نیز تأثیر گذاشته است.

کتاب حاضر که توسط مؤسسه انتشاراتی ارجمند در اختیار شما قرار می گیرد تمام ویژگی هایی که یک ناشر خوب در ترجمه و انتشار کتب پزشکی ملحوظ می دارد رعایت کرده است. در چاپ ویرایش دهم چند نکته مورد توجه قرار گرفته است.

از آنجا که امروزه درک مکانیسم بیماریها فقط و بیش از گذشته مبتنی بر داشتن درک کافی و پایه قوی در علوم پایه (علوم اساسی) است، لذا در این کتاب بسیار بر این علوم تکیه شده است و به این منظور توجه کاملی به شناخت سلول و نماهای مولکولی آن گردیده و حتی برای اولین بار بخشی تحت عنوان سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری است و بیماری است و یادمانی از پدر آسیبشناسی یعنی رودولف ویرشو است و یادمانی از پدر آسیبشناسی یعنی رودولف ویرشو موضوع را تحت عنوان (سلول پایه اصلی سلامت و بیماریها است) را مطرح کرده بود. این بخش که فصل اول کتاب را تشکیل میدهد حاوی مسایل بسیار جدید در حوزه سلول، ژن و مولکول است که با ۲۲ تصویر رنگی گویا به طور ساده و قابل فهم مولکول است که با ۲۲ تصویر رنگی گویا به طور ساده و قابل فهم ارائه گردیده است.

در سالهای اخیر این تفکر بنیادی به قدری مورد توجه قرار گرفته است که برنامهریزان پزشکی تغییر آموزش کلاسیک را به پرزشکی سلولی و مولکولی Cellular and Molecular پیشنهاد می نمایند و ما در فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران در این باره مشغول بررسی هستیم. کتاب رابینز در این بخش مروری اجمالی بر اصول پایه و باز نمایاندن پیشرفتهای اخیر است که به مکانیسم بیماریها در ارتباط با ژنوم ـ توالیهای DNA ویژگیهای RNAs و مشتقات ان و آنچه را که یک دانشجوی دوره عمومی پزشکی نیاز دارد می آموزد. البته در ادامه کار در بقیه فصول هر جا لازم باشد به این مطالب به صورت تکمیلی می پردازد.

شکی نیست که درک این مفاهیم در پزشکی اگرچه بسیار مهم است ولی شاید تمامی آن در دوره آموزش پزشکی لازم نباشد لذا نویسندگان کتاب سعی کردهاند آن مقدار که مرتبط به توانایی آموختن در دوره دانشجویی باشد مطرح نمایند به همین دلیل موارد بسیار زیادی در این پژوهشها وجود دارد که بسیار مهماند و نویسندگان عنوان New Breakthrough به آنها دادهاند ولی در این کتاب به آن نپرداختهاند چون بسیاری از آنها در مرحله عملی قرار نگرفتهاند و در حد پژوهشاند. مشابه این عملکرد در بررسی همه بیماریها نیز عمل شده است فقط آن عده از بیماریها که بیشتر در دسترس آموزش پزشکی عمومی عده از بیماریها که بیشتر در دسترس آموزش پزشکی عمومی است مثلاً از بین تعداد بیشمار عیوب ژنتیکی هتروژن و یا انواع بسیار گوناگون بیماریهای ناشی از نقص ایمنی فقط تعداد اندکی بسیار گوناگون بیماریهای ناشی از نقص ایمنی فقط تعداد اندکی

چاپهای گذشته بوده که کاربرد بالینی چندانی نداشتهاند و در این چاپ حذف گردیدهاند.

نکته دیگری که در این کتاب مورد توجه قرار گرفته ایجاد ارتباط بیشتر و تنگاتنگتر بین پزشکان بالینی و دانش پاتولوژی ارتباط بیشتر و تنگاتنگتر بین پزشکان بالینی و دانش پاتولوژی است و بر این اصل دو نکته عمیقاً مورد توجه قرار گرفته است اول آنکه اکثر نویسندگان بخشها علاوه بر استادی در رشته پاتولوژی MD-Pathologist دارای تحصیلات PhD هستند. به این معنی که علاوه بر تشرف بر پزشکی عمومی و آسیبشناسی در رشتهای از علوم پایه دارای تحصیلات دکتری اضافی هستند. نکته دوم در این کتاب استفاده از محضر تعداد زیادی از متخصصان رشتههای مختلف بالینی که اکثریت آنها از استاد متامهای دانشگاههای معتبر هستند. این مشاوره به مزیت کتاب بسیار افزوده است زیرا آن مطالبی را دانشجوی پزشکی باید بداند که بتواند ارتباط آنها را باکارهای بالینی درک کرده باشد، در بداند که بتواند ارتباط آنها را باکارهای بالینی درک کرده باشد، در باین موضوع مد نظر قرار گرفته است.

یکی از نکات مهم در این کتاب استفاده از تصاویری است که عالمانه و هنرمندانه و در چهار رنگ و برای فهم آسان تر مطالب کتاب به تصویر کشیده شده است. این موضوع از اهمیت خاص برخودار است. در بعضی نکات ممکن است تنها خواندن مطالب نوشتاری تکافو نکند و اگر در تصویرها نمایانده شوند دانشجو بهتر و سادهتر مطلب را مي گيرد. در تمام فصل ها (كتاب رابینز عمومی ۹ فصل و کتاب رابینز اختصاصی ۱۵ فصل) از أخرين اطلاعات به دست أمده درباره بيماريها بدون اطاله كلام استفاده شده است. در این رابطه مؤلفین کوشیدهاند بیشتر در نوشتههای قبلی تجدیدنظر کنند و مطالب تازه بیان کنند برای مثال در میان انواع حالات مرگ سلولی دو نوع نسبتاً تازه Necroptosis and Pyroptosis را مطرح کردهاند (فصل دوم) و این تجدیدنظرها و دوبارهخوانیها و کم و زیاد کردن مطالب هر فصل کار بسیار عظیمی است که کتاب رابینز را از سایر کتب پزشکی که هرچند سال یکبار تجدید چاپ می شوند مستثنی می کند. بخش مراجعه به مستندات اضافی دیگر و مشق شب یکی دیگر از ویژگیهای کتاب حاضر که کمک بسیاری در فهم مطالب مي كند.

سخن در هر یک فصول کتاب بسیار است که می بایست گفته شود، ولی وقت عزیز خوانندگان اجازه نمی دهد که ویژگیهای هر یک از فصول را ذکر کنم و آن را به خود خوانندگان عزیز واگذار می نمایم. مؤسسه انتشاراتی به زعامت دوست عزیز آقای دکتر ارجمند از من خواستند ضمن بررسی

کامل ترجمه (که تمامی ۹ فصل بخش عمومی را در اختیار اینجانب قرار دادند و حدود دو هفته آنها را بررسی کردهام) چند کلمهای در باب کتاب و ترجمه آن بنویسیم. مترجمین تا آنجا که بررسی کردم با دقت زایدوالوصف مباحث را خصوصاً فصل اول که برای اولین بار در ویرایش دهم وارد شده و حاوی نکات بسیار ترجمه روان کردهاند.

نکتهای که شاید تذکر آن لازم باشد خیلی از اصطلاحات به کار برده شده در این ترجمه که با حروف فارسی لغت خارجی آن نوشته شده از طرف فرهنگستان زبان و ادب فارسی معادلهای زیبایی برای آنها معرفی شدهاند و من و عده زیادی از همکارانم در این واژه گزینی ها با فرهنگستان همکاری داریم جا دارد و این واژه ها از طرف فرهنگستان چاپ و منتشر شدهاند لذا بهتر است

مترجمین عزیز از واژههای فارسی فرهنگستان بهره گیرند که به غنای علمی (خصوصاً پزشکی) زبان شیرین فارسی کمک نمایند. البته من دقت مترجمین محترم را ارج مینهم. و امیدوارم این خواهش در آینده هم از طرف ناشر و هم مترجمین مورد قبول قرار گیرد. مجدداً و از صمیم قلب امیداورم این خدمت فرهنگی مؤسسه انتشاراتی ارجمند مرضیحق بوده و دانشجویان عزیز از آن بهره گیرنده. موفقیت همه شما را در خدمت به مردم محروم آرزومندم.

دکتر مسلم بهادری

استاد ممتاز آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهران ـ ششم شهریور ۱۳۹۶

فهرست

14	ول به عنوان واحدی از سلامتی و بیما <i>ر</i> ی	فصل ۱ سل
	عارد ن. میشل	جي
36	یب سلول، مرگ سلول و سازگاری سلول	فصل ۲ آس
91	اب و ترمیم	فص <mark>ل ۳ التہ</mark> ——
127	لالت همودینامیک، ترومبوز، و شوک	فصل ٤ اختا
١٨-	اریهای دستگاه ایمنی	فصل ۵ بیما
777	ېلازى	فصل ۶ نئوږ
337	اریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان	فصل ۷ بیم
	بان مایترا	آئير.
19	اریهای محیطی و تغذیهای	فصل ۸ بيما —
673	ببشناسی کلی بیما <i>ر</i> یهای عفونی	فصل ۹ آسی
	ساندر جي. مڪآ دام، کارن م. فرانک	<i>IV</i>
٥٠٣	٩	نمای



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب کانال تلگرام



سلول به عنوان واحدی از سلامتی و بیماری

CURATIVE MEDICINE Telegram: >>> @khu_medical

رئوس مطالب فصل

برهم کنش های سلول ـ سلول، ۲۸

ژنوم، ۱۳

DNAی غیرکدکننده، ۱۳ سازمان دهی هیستون، ۱۶ ميكرو RNA و RNAى بلندغير کدکننده، ۱۸ خانه داری سلولی، ۲۰ غشای پلاسمایی: حفاظت و به دست آوردن مواد مغذی، ۲۲ اسكلت سلولي، ۲۷

ماشین بیوسنتزی: شبکه اندویلاسمی و دستگاه گلزی، ۲۹ دفع مواد زائد: لیزوزومها و پروتئازومها، ۱۳ م_تابولیسم سلولی و عـملکرد میتوکندریایی، ۳۳ فعالسازی سلولی، ۳٤ پیام رسانی سلول، ۵۳ مسیرهای هدایت پیام، ۳۷ پروتئینها، پیوستگاهها، و گرههای تنظیمی

پیام رسانی، ۲۸ عوامل رونویسی، ۲۹ عوامل رشد و گیرنده ها، ۲۹ ماتریکس خارجسلولی، ۲۲ اجزای ماتریکس خارجسلولی، ۴۴ حفظ جمعیتهای سلول، ٤٧ تكثير و چرخه سلول، ۴۷ سلولهای بنیادی، ۵۰ نتیجه گیری، ۵۳

ژنوم

توالی یابی ژنوم انسان در اوایل قرن بیستویکم، نشانگر دستاوردی برجسته در علم زیست پزشکی بود. از آن پس، کاهش سریع هزینه توالی پابی و ایجاد ظرفیت کامپیوتری تجزیه و تحلیل مقادیر زیادی از اطلاعات، نویدبخش انقلابی در درک ما از سلامتی و بیماری بود. در همان زمان، اطلاعات به دست آمده سطحی شگفتانگیز از پیچیدگی را آشکار کردند که فراتر از توالی یابی خطی ژنوم بود. توانایی این ابزارهای قدرتمند جدید در گسترش درک ما از بیماریزایی و به پیش بردن نوآوریهای درمانی، دانشمندان و مردم عادی را به یک اندازه بههیجان آورد.

DNAی غیر کدکننده

ژنوم انسان شامل ۳/۲ میلیارد جفتباز DNA است. با این حال، درون ژنوم تنها حدود ۲۰٫۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین وجود دارند

از لحاظ لغوی پاتولوژی به معنی آسیبهاست (در یوانی pathos به معنی آسیب و logos به معنی مطالعه است)؛ و آن طور که در طب نوین به کار برده می شود، به معنی مطالعه بیماری است. بقيناً ادعاي ويرشو مبني بر اينكه بيماري از سطح سلولي أغاز می شود صحیح بود، اما اینک فهمیده ایم که آشفتگی های سلولی از تغییرات مولکولهایی (ژنها، پروتئینها، و سایر مولکولها) منشأ مى گيرند كه بر ادامه حيات و رفتار سلولها اثر مى گذارند. بنابراین اساس آسیبشناسی نوین بر درک اختلالات سلولی و مولکولیای استوار است که منجر به بروز بیماریها میشوند. در نظر گرفتن این اختلالات در چهارچوب ساختار و عملکرد طبیعی سلولی (که موضوع این فصل مقدماتی است) کمککننده است.

خلاصه کردن عرصه وسیع و شگفتانگیز زیستشناسی سلول در قالب یک فصل، امری غیرواقع بینانه و حتی نامطلوب است. درنتیجه به جای تلاش برای انجام مروری جامع، هدف ما در اینجا مروری اجمالی بر اصول پایه و برجسته کردن پیشرفتهای اخیری است که به مکانیسم بیماریهایی که در خلال ادامه کتاب مورد تأکید قرار گرفتهاند، مرتبط میباشند.

که معادل ۱/۵٪ ژنوم می باشد. پروتئین های رمزگذاری شده توسط این ژنها اجزای اصلی تشکیل دهنده سلول ها هستند و به عنوان آنزیمها، اجزای ساختاری، و مولکولهای پیامرسان ایفای نقش می کنند. هرچند که عدد ۲۰٫۰۰۰ تعداد واقعی پروتئین های رمزگذاری شده را کمتر از میزان واقعی تخمین میزند (بسیاری از ژن ها رونوشتهای متعددی از RNA تولید می کنند که ایزوفرمهای پروتئینی مجزایی را رمزگذاری میکنند)، با این حال این موضوع شگفتانگیز است که کرمهایی که از کمتر از ۱۰۰۰ سلول تشکیل شدهاند و ژنومی ۳۰ برابر کوچکتر دارند نیز از حدود ۲۰٬۰۰۰ ژن رمزگذاری کننده پروتئین شکل گرفتهاند. شاید عجیب تر این باشد که بسیاری از این پروتئینها، هومولوگهای قابل شناسایی مولکولهای بیان شده در انسان هستند. پس چه چیزی موجب تمایز انسانها از کرمها می شود؟

پاسخ این سؤال کاملاً مشخص نیست اما شواهد از این ادعا حمایت میکنند که تفاوت موجود، در ۹۸/۵٪ ژنوم انسان که پروتئینها را رمزگذاری نمی کند نهفته است. عملکرد این قطعات بلند DNA (که «ماده تاریک» ٔ ژنوم نیز نامیده می شوند) برای سالها به صورت رازی باقی مانده بود. با این حال هم اکنون مشخص شده است که در نهایت بیش از ۸۵٪ ژنوم انسان رونویسی میشود و حدود ۸۰٪ آن به تنظیم بیان ژن اختصاص مى يابد. همچنين با وجود اينكه يروتئينها قطعات ساختماني و سختافزاری موردنیاز برای همگذاری سلولها، بافتها، و موجودات زنده را فراهم می کنند، اما این نواحی غیر رمزگذاری کننده ژنوم هستند که «برنامهریزی ساختاری» ۲ حیاتی را به وجود می آورند.

گروههای اصلی عملکردی توالیهای DNAی غیرکدکننده پروتئین که در ژنوم انسانی یافت شدهاند عبارتند از (شکل ۱-۱):

- مناطق آغازگر و تقویتکننده که به عوامل رونویسی يروتئين متصل مي شوند.
- جایگاههای اتصال برای پروتئینهایی که درجه بالاتری از ساختارهای کروماتین را سازمان دهی و حفظ می کنند.
- RNAهای تنظیمی غیررمزگذاری کننده. بخش اعظِم ۸۰٪ ژنوم اختصاص یافته به عملکردهای تنظیمی به صورت RNAها رونویسی می شود (میکروRNAها و RNAهای بلند غیررمزگذاری کننده که در ادامه توصیف خواهند شکه، که این RNAها هرگز به پروتئین ترجمه نمی شوند ام^لا می توانند بیان ژن را تنظیم کنند.
- عناصر ژنتیک متحرک (مثل ترانس پوزونها ۹). نکته قـابل توجه اینکه بیش از یک سوم ژنوم انسان از چنین «ژنهای جهندهای» تشکیل یافته است. این قطعات می توانند پیرامون ژنوم حرکت کنند و در تنظیم ژن و سازمان دهی

كروماتين مشاركت نمايند.

مناطق خاص ساختاری DNA شامل تلومرها^ع (انتهاهای کروموزوم) و سانترومرها $^{\vee}$ («افسار» کروموزوم $^{\wedge}$).

نکته مهم اینکه بسیاری از گوناگونیهای ژنتیکی (چندشکلیها ۹) همراه با بیماریها در مناطقی از ژنوم قرار گرفتهاند که رمزگذاریکننده پروتئین نیستند. بنابراین، گوناگونی در تنظیم ژن احتمالاً نقش مهمتر از تغییرات ساختاری در پروتئینهای خاص در ایجاد بیماری دارد. نکته شگفتأور دیگری که از توالی یابی ژنوم حاصل شد این است که هر دو انسانی معمولاً در بیش از ۹۹/۵٪ از DNA با هم یکسان هستند (و ۹۹٪ توالی با شامپانزهها یکسان است)! بنابراین گوناگونی افراد ازجمله حساسیت متمایز آنها نسبت به بیماریها و مواجهات محیطی در کمتر از ۰/۵ درصد DNAی ما رمزگذاری شدهاند (مهم اینکه این میزان هنوز معادل حدود ۱۵ میلیون جفت باز می باشد).

دو شکل شایعتر گوناگونی DNA در ژنوم انسانی عبارتند از: چندشکلی های تکنوکلئوتیدی ۱ (SNPs) و گوناگونی های تعد اد .(CNVs) 11 ami

- SNPها گوناگونیهایی در موقعیتهای تکنوکلئوتیدی هستند و تقریباً همیشه دوآللی هستند (در یک جایگاه مشخص درون جمعیت تنها دو گزینه وجود دارد، مثل A یا T). بیش از ۶ میلیون SNP انسانی شناسایی شده است که بسیاری از آنها دارای طیف وسیعی از فراوانی در جمعیتهای مختلف هستند. جنبههای زیر حائز اهمیت
- SNPها در طول ژنوم واقع می شوند؛ درون اگزونها، اینترونها، نواحی بین ژنی، و نواحی کدکننده.
- حدود ۱٪ SNPها در مناطق کدکننده واقع می شوند که تقریباً برابر با میزانی است که انتظار داریم به صورت شانسی رخ دهد، چرا که نواحی کدکننده حدود ۱/۵٪ ژنوم را تشکیل میدهند.
- SNPهایی که در مناطق غیرکدکننده قرار می گیرند می تواند در عناصر تنظیمی درون ژنوم قرار بگیرند و

3- promoter

6- telomeres 5- transposons

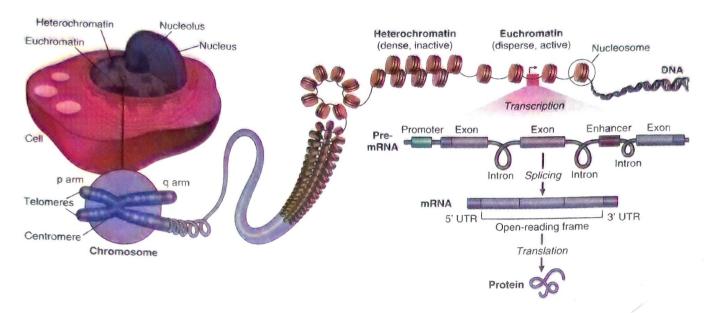
8- chromosome tethers 7- centromeres

9- polymorphisms

10- single-nucleotide polymorphisms

11- copy number variations

²⁻ architectorial planning 1 - dark matter 4- enhancer



شکل ۱-۱ کسازماندهی DNAی هستهای. در سطح میکروسکوپ نوری، ماده ژنتیک هستهای به صورت یوکروماتین پراکنده و فعال از نظر رونویسی یا هتر وکر وماتین که بهطور فشرده بستهبندی شده و از نظر رونویسی غیرفعال میباشد، سازماندهی شده است؛ کروماتین همچنین میتواند به صورت مکانیکی به غشای هستهای متصل گردد و اختلال غشای هستهای می تواند بر رونویسی اثر بگذارد. کروموزومها (همانطور که نشان داده شده است) تنها در طی تقسیم سلولی با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده هستند. در طی میتوز، به صورت کروماتیدهای جفت شده که در سانترومرها به یکدیگر متصل شدهاند، سازمان مییابند؛ سانترومرها به عنوان محلی برای شکلگیری کمپلکس پروتئینی کینتوکور ۱ عمل میکنند که تفکیک کروموزوم در متافاز را تنظیم مینماید. تلومرها توالیهای نوکلئو تیدی تکراری هستند که انتهاهای کروماتیدها را میپوشانند و اجازه همانندسازیهای مکرر کروموزومی بدون از دست رفتن DNA در انتهاهای کروموزوم را فراهم میکنند. کروماتیدها به بازوهای کوتاه «P» («petite») و بلند «Q» («حرف بعدی در ترتیب الفباه) تقسیم بندی می شوند. الگوی اتصالی خاص کروماتیدها به محتوای نسبی GC (محتوای GCکمتر در باندها نسبت به بین باندها)، با ژنهایی که تمایل دارند در مناطق بین باندی قرار بگیرند نسبت داده شده است. رشته های منفرد کروماتین از رشته ای متشکل از نوکلئوزوم ها (DNAی پیچ خورده پیرامون هستههای اکتامری هیستون) تشکیل شدهاند که این نوکلئوزومها به وسیله قطعات اتصالی DNA به یکدیگر متصل شدهاند. آغازگرها مناطقی غیرکدکننده از DNA هستند که رونویسی از ژن را آغاز میکنند؛ آغازگرها بر روی همان رشته و در بالادست ژن مربوطه قرار دارند. تقویتکنندهها مناطقی تنظیمی هستند که می تواند از ورای فاصلهای ۱۰۰ کیلوبازی یا بیشتر بیان ژن را تنظیم کنند؛ این کار را با حلقه زدن به سمت آغازگرها و فراخوانی عوامل اضافی موردنیاز برای به پیش راندن بیانگونههای pre-mRNA انجام میدهند. در ادامه توالیهای اینترونی از pre-mRNA برش خورده و خارج می شوند تا پیام قطعیای را تولیدکنندکه شامل اگزونها (که به پروتئین ترجمه میشوند) و نواحی ترجمه نشده ۳۰ و ۵۲ (UTR) (که احتمالاً دارای عملکردهای . تنظیمی هستند) میباشد. علاوه بر توالی های تقویتکننده، آغازگر، و UTR، عناصر غیرکدکننده در سرتاسر ژنوم یافت می شوند؛ این عناصر عبارتند از: تکرارهای کوتاه، نواحی اتصالی به عامل تنظیمی، RNAهای غیرکدکننده تنظیمی، و ترانس پوزونها.

- بنابراین بیان ژن را دستخوش تغییر نمایند؛ در چنین مواردی ممکن است SNP اثری مستقیم بر روی حساسیت به بیماری داشته باشد.
- SNPها همچنین می توانند یک گوناگونی «خنثی» باشند و هیچ اثری بر روی عملکرد ژن یا فنوتیپ ناقل نداشته باشند.
- متی SNPهای «خنثی» نیز در صورت توارث همزمان با یک ژن مرتبط با بیماری (درنتیجه نزدیکی فیزیکی به آن ژن)، می توانند نشانگرهای مفیدی باشند. به بیانی دیگر، SNP و عامل ژنتیکی مسبب در ارتباطی

- نامتو ازن قرار دارند.
- اثر بیشتر SNPها بر روی حساسیت نسبت به بیماری، ضعیف است و این مطلب هنوز در دست بررسی است که آیا شناسایی چنین گوناگونیهایی (به تنهایی یا در ارتباط با همدیگر) میتواند برای توسعه راهبردهای مؤثر پیشبینی یا پیشگیری از بیماریها مورد استفاده قرار گیرد؟
- CNVها شکلی از گوناگونی ژنتیک هستند که شامل تعداد

^{1 -} Kinetochore

متفاوتی از قطعات بزرگ و به هم پیوسته DNA میباشند؛ این قطعات طیفی از ۱۰۰۰ جفت باز تا میلیونها جفت باز را شامل می شوند. در برخی موارد این موقعیتها مانند SNPها دو آللی هستند و به سادگی در زیرگروهی از جمعیت مضاعف شده یا حذف می شوند. در سایر موارد بازآرایی بیچیدهای از ماده ژنتیک وجود دارد که دارای آللهای متعددی در جمعیت انسانی میباشد. VNکها مسئول تفاوت چندمیلیون جفت بازی توالی بین هر دو فرد میباشند. حدود ۵۰٪ CNVها توالیهای کدکننده ژن را درگیر میکنند؛ بنابراین ممکن است CVNها زمینهساز قسمت اعظم تنوع فنوتیپی انسان باشند.

توجه به این نکته حائز اهمیت است که دگرگونی های موجود در تو الی DNA به خودی خود نمی تو انند تنوع فنوتیبی موجود در جمعیت های انسانی را شرح دهند؛ به علاوه توارث کلاسیک ژنتیک نیز نمی تواند تفاوت های فنوتیبی دوقلوهای تک تخمکی را شرح دهد. پاسخ این معماها احتمالاً در اپی ژنتیک نهفته است عنییرات موروثی در بیان ژن که توسط تغییرات توالی DNA ایجاد نشده اند (ادامه متن را ببینید).

سازماندهی هیستون

با وجود اینکه تقریباً تمامی سلولهای بدن ترکیب ژنتیکی یکسانی دارند، سلولهای تامایزیافته دارای ساختارها و عملکردهای مجزایی هستند که از برنامههای بیان ژن مختص یک رده منشأ می گیرند. چنین تفاوتهایی در رونویسی و ترجمه DNA که به نوع سلول اختصاص دارند، به وسیله تغییرات اپی ژنتیک شامل این تغییرات اپی ژنتیک شامل تغییرات متعددی می باشد که عمیقاً بیان ژن را تحت تأثیر قرار می دهند و عبارتند از:

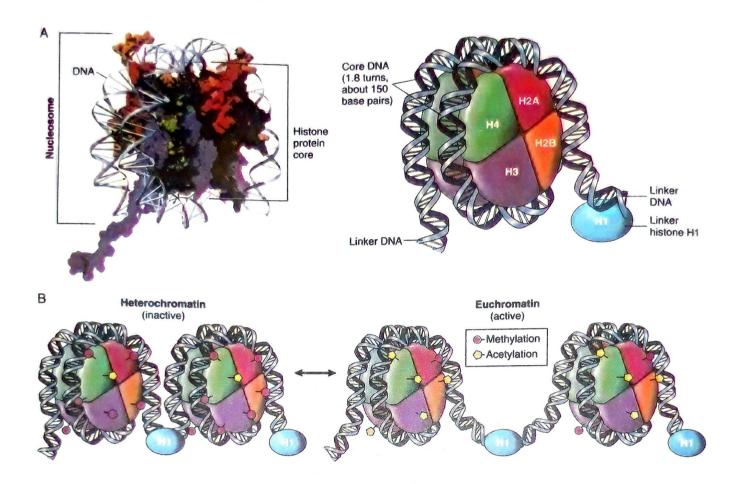
(۲) یوکروماتین که از نظر هیستوشیمیایی پراکنده و از نظر رونویسی فعال میباشد. از آنجایی که تنها یوکروماتین اجازه بیان ژن را میدهد و لذا هویت و فعالیت سلول را معین میکند، دستهای از فرآیندها وجود دارند که به شدت وضعیت کروماتین را تنظیم میکنند (در زیر توضیح داده شده است).

- عوامل تغییردهنده هیستون. نوکلئوزومها ساختارهایی بسیار پویا هستند که توسط آرایهای از پروتئینهای هستهای و تغییرات پساترجمهای تنظیم میشوند:
- کمپلکسهای بازسازی کروماتین می توانند نوکلئوزومها را بر روی DNA تغییر موقعیت بدهند، عناصر تنظیمی ژن مانند آغازگرها را آشکار یا پنهان نمایند.
- کمپلکسهای «نگارنده کروماتین او ۱۸ مامل بیش از ۷۰ تغيير كووالان هيستون هستند كه عموماً تحت عنوان نشانه ها از آنها یاد می شود. این موارد شامل متیلاسیون، استیلاسیون، و فسفریلاسیون ریشههای اسید آمینهای خاص هیستون می باشند: متیلاسیون هیستون ریشههای لیـزین و آرژیـنین بـه وسـیله آنـزیمهای نگـارنده اختصاصی انجام می شود؛ متیلاسیون ریشههای لیزین هیستون می تواند منجر به فعال سازی یا سرکوب رونویسی بگردد که به این نکته بستگی دارد که کدام ریشه هیستون «نشانه گذاری» شده است. استیلاسیون هیستون ریشههای لیزین (که توسط هیستون استیل ترانسفراز صورت میگیرد) تمایل دارد کروماتین را باز کرده و رونویسی را افزایش دهد؛ داستیلازهای هیستون (HDAC) این فرأیندها را معکوس میکنند و منجر به متراکم شدن کروماتین میگردند. فسفريلاسيون هيستون ريشههاي سرين مي تواند کروماتین را باز یا متراکم کند، تا رونویسی را به ترتیب افزایش یا کاهش دهد.

^{1 -} heterochromatin 2 - euchromatin

chromatin remodeling complexes

⁴⁻ chromatin writer complexes



شیکل ۲-۱ سازمان دهی کروماتین. (A) نوکلئوزومها از اکتامرهای پروتئینها تشکیل شده اند (دو تا از هر زیرواحد هیستون H1 به این H2B، H2B، H2B، نوکلئوزومها قرار (A) که به وسیله ۱/۸ حلقه ۱۴۷ جفت بازی DNA احاطه گشته اند؛ هیستون H1 بر روی DNAی اتصالی ۲۰ تا ۸۰ نوکلئوتیدی بین نوکلئوزومها قرار می الله می گیرد و به پایدارسازی کل ساختار کروماتین کمک می کند. زیرواحدهای هیستون دارای بار مثبت هستند و به این ترتیب به DNAی دارای بار منفی اجازه متراکم شدن می دهند. (B) موقعیت نسبی باز شدن تابخوردگی DNA (و در نتیجه قرار گرفتن در دسترس عوامل رونویسی) توسط تغییرات هیستون تنظیم می شود، به عنوان نمونه توسط استیلاسیون، متیلاسیون، و/یا فسفریلاسیون (که «نشانهها " نیز نامیده می شوند)؛ نشانهها به شکلی پویا نوشته شده و پاک می شوند. نشانههای به خصوصی مثل استیلاسیون هیستون ساختار کروماتین را «باز میکنند»، درحالی که سایرین مانند متیلاسیون ریشههای به خصوصی از هیستون تمایل دارند DNA را متراکم کرده و منجر به خاموش شدن ژن شوند. خود DNA نیز می تواند متیله گردد، تغییری که با غیرفعال شدن از نظر رونویسی همراه است.

نشانههای هیستون با فعالیت «باکککنهای کروماتین^۱» قابل برگشت هستند. سایر پروتئینها به عنوان «خو انندههای کروماتین^۱» عمل میکنند و هیستونهای حامل نشانههایی خاص را به هم متصل میکنند و به این ترتیب بیان ژن را تنظیم میکنند.

روشهای درگیر در تنظیم اپیژنتیک سازماندهی ژنومی و بیان ژن اختصاصی سلول، به شکل غیرقابل انکاری پیچیده هستند. با وجود این پیچیدگیها، یادگیری دستکاری این فرآیندها احتمالاً منجر به فواید درمانی قابل توجهی خواهد شد

چرا که بسیاری از بیماریها با تغییرات اپیژنتیک موروثی یا اکتسابی همراه هستند و اختلال در تنظیم «اپیژنوم» نقشی مرکزی در ایجاد نئوپلاسمهای خوشخیم و بدخیم دارد (فصل ۶). علاوه بر این (برخلاف تغییرات ژنتیک)، تغییرات اپیژنتیک (مانند استیلاسیون هیستون و متیلاسیون DNA) به راحتی برگشت پذیرند و لذا قابل مداخله هستند؛ در واقع مهارکنندههای HDAC و مهارکنندههای متیلاسیون DNA در حال حاضر در درمان اشکال مختلف سرطان مورد استفاده قرار می گیرند.

²⁻ chromatin erasers

³⁻ chromatin readers

میکرو RNA و RNAی بلند غیرکدکننده

یک مکانیسم دیگر برای تنظیم ژن به عملکرد RNAهای غیرکدکننده وابسته است. همان طور که از نام آنها مشخص است این RNAها توسط ژنهایی رمزگذاری میشوند که رونویسی می گردند اما ترجمه نمی شوند. هرچند که خانوادههای مجزای بسیاری از RNAهای غیرکدکننده وجود دارند، در اینجا تنها دو نمونه مورد بحث قرار می گیرند: مولکولهای کوچک RNA به نام میکرو RNAها و RNAهای بلند غیرکدکننده با طولی بیش از

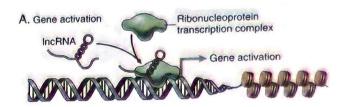
- میکرو RNAها (miRNAs)، ARNAهایی نسبتاً کوتاه هستند (به طور متوسط دارای ۲۲ نوکلئوتید) که عملکرد آنها در درجه اول تنظیم ترجمه RNAههای هدف به پروتئینهای متناظرشان است. خاموشسازی بیان ژن پس از رونویسی به وسیله Amirna مکانیسمی بنیادین و حفاظت شده در طی تکامل برای تنظیم ژن است که در تمامی یوکاریوتها (گیاهان و حیوانات) وجود دارد. حتی باکتریها نیز دارای نسخهای ابتدایی از همان مکانیسم کلی هستند که از آن برای محافظت از خود در مقابل ADNAی بیگانه (مانند ADNAی فاژها و ویروسها) استفاده میکنند.
- ژنوم انسان حاوی حدود ۶۰۰۰ ژن miRNA است، که تنها ۳/۵ برابر کمتر از تعداد ژنهای رمزگذاری کننده پروتئین می باشد. علاوه بر این، به نظر می رسد miRNAعای منفرد ژنهای متعدد کدکننده پروتئین را تنظیم می کنند، که به هر miRNA این امکان را می دهد تا تمام برنامه های بیان ژن را همزمان تنظیم کند. رونویسی ژنهای miRNA موجب تولید یک رونوشت اولیه (pri-miRNA) میکند که طی فرأیندی پردازشی به شکلی پیشرونده به قطعات کوچکتری تبدیل میشود؛ این فرآیند پردازش شامل پیرایش توسط انزیم دایسرا میباشد. این فراوری، miRNAهای تکرشتهای بالغی با ۲۱ تا ۳۰ نـوکلئوتید را تولید می کند که با یک توده چند پروتئینی به نام کمپلکس خاموش سازی القا شده توسط RISC) ۲RNA؛ شکل ۳-۱)، مرتبط میباشند. در ادامه تشکیل جفتهای بازی بین رشته miRNA و mRNAی هدف آن موجب هدایت RISC برای القای برش mRNA یا سرکوب ترجمه آن میگردد. به این طریق mRNAی هدف به صورت پســارونویسی خــاموش مي شود.

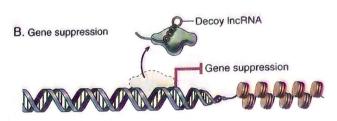
miRNA gene Target gene pre-miRNA pre-miRNA museles agrees Target mRNA Minus miRNA Unwinding of miRNA duplex Imperfect Perfect Translational **mRNA** repression GENE SILENCING

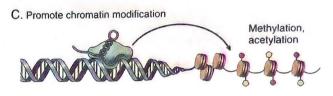
شکل ۱-۳ تولید میکرو miRNA برای تولید یک miRNA اولیه تنظیم عملکرد ژن. ژنهای miRNA برای تولید یک miRNA اولیه تنظیم عملکرد ژن. ژنهای miRNA برای تولید یک miRNA درون هسته پردازش می شود تا تولید pre-miRNA بنماید. pre-miRNA از یک پردازش می منفرد با ساختارهای حلقوی سنجاق سری ثانویه تشکیل شده است که قطعات RNAی دورشته ای ایجاد میکنند. پس از خارج شدن hpre-miRNA از طریق پروتئینهای ناقل اختصاصی، آنزیم سیتوپلاسمی دایسر RIRNAی او طریق پروتئینهای ناقل اختصاصی، آنزیم سیتوپلاسمی دایسر pre-miRNA را برش می زند تا RINA پیچ خوردگی دورشته ای با ۲۱ تا ۳۰ نوکلئوتید را تولید کند. در ادامه پیچ خوردگی پروتئینی وارد می شوند. تشکیل جفتهای بازی پین RISC چند پروتئینی وارد می شوند. تشکیل جفتهای بازی پین RISC شده ای بازی پین RISC می شود وار برش را برش را برش می شوند. تشکیل جفتهای بازی پین RISC هدف په صورت پسارونویسی خاموش می شود.

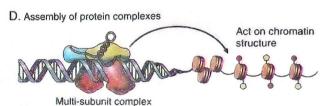
¹⁻ Dicer

²⁻ RNA-induced silencing complex









شیکل ۱-۴ نقشهای RNAهای بلند غیرکدکننده (IncRNAs). (A) هم توانند موجب تسهیل اتصال عامل رونسویسی و درنستیجه فعالسازی ژن شوند. (B) برعکس، عامل رونسویسی و درنستیجه فعالسازی ژن شوند. (B) برعکس، AIncRNAها می توانند به شکلی پیشگیرانه به عوامل رونویسی متصل شوند و بهاین تر تیب مانع رونویسی ژن شوند. (C) تغییرات هیستون و DNA به وسیله استیلازها یا متیلازها (یا داستیلازها و دمتیلازها) ممکن است به وسیله اتصال AIncRNAها هدایت شود. (D) در سایر موارد ممکن است به وسیله اتصال داربستی عمل کنند که ساختارهای دوم و سوم و / یا کمپلکسهای چند زیرواحدی را پایدار نمایند؛ این امس ساختامان کلی کروماتین یا فعالیت ژن را تحت تأثیر قرار می دهد.

با فواید همان مسیر، RNAهای کوچک مداخله گر (siRNAs) که توالیهای کوتاه RNAای میباشند را میتوان به سلولها شناساند. این RNAها به عنوان سوبستراهای دایسر عمل میکنند و با مجموعه RISC برهمکنش میکنند؛ این برهمکنش به شیوهای مشابه Amirna درونزا صورت میگیرد. به این ترتیب sirna را هدفگیری نمایند، ابزارهای گونههای خاصی از mRNA را هدفگیری نمایند، ابزارهای از مطالعه عملکرد ژن هستند

(فن آوری ضربه کاری کنیز نامیده می شود)؛ همچنین امید است این RNAها به عنوان مواد درمانی برای خاموش کردن ژنهای بیماری زا مانند انکوژنهای دخیل در تغییر شکل نئوپلاسمی، مورد استفاده قرار گیرند.

RNAى بلند غير كدكننده م (IncRNA). ژنوم انسان همچنين دارای تعداد بسیار زیادی از IncRNAها می باشد ـ حداقل ٣٠,٠٠٠ تا كه تعداد كلي آنها بهطور بالقوه ١٠ تا ٢٠ برابر بیش تر از mRNAهای کدکننده میباشد. IncRNAها به روشهای فراوانی بیان ژن را تنظیم میکنند (شکل ۴-۱)؛ به عنوان مثال، أنها مي توانند به مناطقي از كروماتين متصل گردند و دسترسی RNAی پلیمراز به ژنهای کدکننده موجود در آن ناحیه را محدود کنند. بهترین نمونه شناخته شده از عملکرد سرکوبکنندگی، XIST میباشد که از کروموزوم X رونویسی می شود و در غیرفعال سازی فيزيولوژيک کروموزوم X نقشي اساسي ايفا مي کند. XIST از فرآیند غیرفعال سازی X فرار می کند، اما بر روی کروموزوم X (جایی که از آن رونویسی شده است)، یک «یوشش» سرکوبکننده تشکیل می دهد که منجر به خاموش شدن ژن میگردد. برعکس، دیده شده است که بسیاری از تقویت کننده ها جایگاه های سنتز IncRNAها می باشند و IncRNAها از طریق مکانیسمهای گوناگونی موجب گسترش رونویسی أغازگرهای ژن میشوند (شکل ۱-۴). مطالعاتی که در حال انجام هستند نقش IncRNAها در بیماریهایی مانند آترواسکلروزیس و سرطان را مورد كاوش قرار مى دهند.

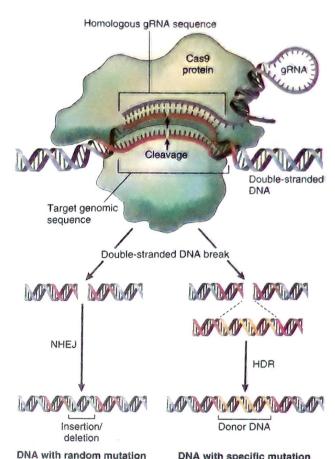
ويرايس رن

پیشرفتهای جدید مهیج که به ما اجازه ویرایش بسیار پیچیده و اختصاصی ژنوم را میدهند، نویدبخش دورانی از انقلاب مولکولی هستند. این پیشرفتها از یک منشأ کاملاً غیرمنتظره به دست آمدهاند: کشف تکرارهای پالیندرومی کوتاه با فواصل منظم خوشهای [†] (CRISPRs) و Cas (یا ژنهای مرتبط با منظم خوشهای [†] اینها عناصر ارتباطی ژنتیکی هستند که نوعی از ایمنی اکتسابی در مقابل فاژها و پلاسمیدها را به پروکاریوتها ایمنی اکتسابی در مقابل فاژها و پلاسمیدها را به پروکاریوتها اعطا میکنند. باکتریها از این سیستم برای نمونهبرداری از اعطا میکنند. باکتریها از این سیستم برای نمونهبرداری از ایمکل الوده کننده و جای دادن آن به شکل احدادی ژنوم میزبان استفاده میکنند. CRISPRها

¹⁻ small interfering RNAs

²⁻ knockdown technology 3- long noncoding RNA

⁴⁻ clustered regularly interspaced short palindromic repeats



DNA with specific mutation

شعل ۵-۱ ویرایش ژن به وسیله تکرارهای پالیندرومی کوتاه با فواصل منظم خوشهای (Cas9/(CRISPRs). در باکتری ها توالی های DNAی دارای CRISPRها به RNAهای راهنما (gRNAs) رونـویسی می شوند که دارای یک ناحیه ثابت و یک توالی متغیر با حدود ۲۰ باز میباشند. نواحی ثابت gRNAها به Cas9 متصل میشوند و به نواحی متغیر این اجازه را میدهند تا با توالیهای DNAی هومولوگ در سلول ميزبان، همترودوپلكسهايي را تشكيل دهمند. سپس نـوكلئاز Cas9، DNAی متصل شده را برش می دهد و یک شکاف DNA دورشتهای ایجاد میکند. برای انجام ویرایش ژن، gRNAها با نواحی متغیری طراحی می شوند که هومولوگ یک توالی DNAی هدف مورد نظر باشند. بیان همزمان gRNA و Cas9 در سلولها مو جب برش مؤثر توالى هدف می گردد. در نبود DNAی هومولوگ، DNAی شکسته شده با اتصال انتهایی غیرهومولوگ (NHEJ) ترمیم می شود؛ روشی که مستعد خطاست و اغلب موجب ورودها یا حذفهای مخرب (ایندلها') می گردد. در مقابل، در حضور DNAی «دهنده» هـومولوگ پـوشاننده ناحیه هدفگذاری شده توسط CRISPR/Cas9، سلولهای ممکن است در عوض برای ترمیم شکاف DNA از نوترکیبی DNAی هومولوگ (HDR) استفاده کند. HDR نسبت به NHEJ کارآمدی کمتری دارد، اما این ظرفیت را دارد که تغییراتی دقیق در توالی DNA ایجاد کند. کاربردهای بالقوه CRISPR/Cas9 در همراهی با HDR عبارتند از ترمیم نقایص ژنتیکی موروثی و ایجاد جهشهای بیماریزا.

رونویسی شده و به شکل توالی RNAای پردازش می شوند که با اتصال به نوکلئاز Cas9 آن را به سمت یک توالی (مثل فاژ) هدایت میکند و منجر به برش خوردن و تخریب فاژ می گردد. ویرایش ژن با استفاده از RNAهای راهنمای مصنوعی (gRNAs) که به Cas9 متصل می شوند و مکمل یک توالی مورد نظر DNA هستند، کاربرد این فرآیند را تغییر میدهد. Cas9 به محض هدایت شدن توسط gRNA به سمت توالی هدف، موجب القاى شكافهاى DNA دورشتهاى مىشود.

ترمیم جایگاههای برش بسیار اختصاصی ایجاد شده می تواند منجر به تولید برخی جهشهای مخرب تصادفی در توالیهای هدف بشود (از طریق اتصال انتهایی غیرهومولوگ [NHEJ]) و یا اینکه موجب معرفی دقیق توالیهای جدید مورد نظر بگردد (به وسیله نوترکیبی هومولوگ). هم RNAهها و هم آنزیم Cas9 می توانند از طریق یک پلاسمید منفرد که ساخت آسانی دارد به سلول ها رسانده شوند (شکل ۵-۱). با این حال زیبایی حقیقی این سیستم (و پتانسیل عجیب آن در مهندسی ژنتیک) از انعطافپذیری و اختصاصیت چشمگیر آن سرچشمه می گیرد که به شکل قابل ملاحظهای بهتر از تمام سیستمهای ویرایش قبلی می باشد. کاربردهای این شیوه عبارتند از وارد كردن جهش هايي خاص به داخل ژنوم سلول ها جهت الگوسازي از سرطانها و سایر بیماریها، و تولید سریع حیوانات تراریخته " از سلولهای بنیادین جنینی ویرایش شده. در آن روی سکه، اینک «اصلاح» انتخابی جهشهای مسبب بیماریهای موروثی، یا (شاید با نگرانی بیشتر) تنها حذف صفات کمتر «مورد علاقه» امكان پذير است. قابل پيش بيني است كه في آوري براساس کاربردش باعث درگرفتن بحثی شدید می گردد.

خانهداری سلولی ٔ

حیات و فعالیت طبیعی سلولها به گسترهای از عملکردهای یایهای خانه داری وابسته است که تمامی سلول های تمایزیافته باید آنها را انجام دهند.

بسیاری از عملکردهای خانهداری طبیعی درون اندامکهای درون سلولی غشادار تقسیمبندی شدهاند (شکل ۶-۱). با جداسازی فعالیتهای معین سلولی درون بخشهای مجزا، مى توان آنزيمهاى تخريبي يا متابوليتهاى واكنش گر بالقوه خطرناک را تغلیظ کرد و یا درون اندامکهای ویژمای در غلظتهای بالا ذخیره نمود؛ بدون اینکه خطر آسیب رسیدن به

²⁻ nonhomologous end joining

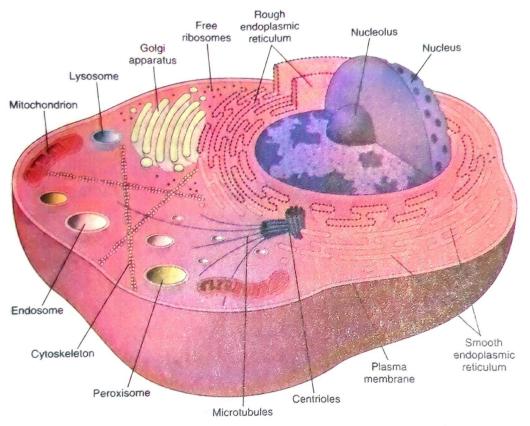
⁴⁻ cellular housekeeping

¹⁻ indels

³⁻ trasgenic

Relative volumes of intracellular organelles (hepatocyte)

Compartment	% total volume	number/cell	role in the cell
Cytosol	54%	1	metabolism, transport, protein translation
Mitochondria	22%	1700	energy generation, apoptosis
Rough ER	9%	1*	synthesis of membrane and secreted proteins
Smooth ER, Golgi	6%	1*	protein modification, sorting, catabolism
Nucleus	6%	1	cell regulation, proliferation, DNA transcription
Endosomes	1%	200	intracellular transport and export, ingestion of extracellular substances
Lysosomes	1%	300	cellular catabolism
Peroxisomes	1%	400	very long-chain fatty acid metabolism



شیکل ۱-۶ اجزای زیرسلولی پایهای سلول. جدول تعداد اندامکههای مختلف و حجم آنها درون سلول را در یک سلول معمول هپاتوسیت نشان می دهد. شکل نشاندهنده ارتباطات جغرافیایی است اما براساس مقیاسهای واقعی رسم نشده است. * شبکه اندوپلاسمی خشن و صاف یک قسمت منفرد را شکل می دهند؛ دستگاه گلژی به صورت مجموعهای از مخازن مجزای انباشته شده سازمان یافته است که به وسیله وزیکولهای انتقالی به یکدیگر مرتبط شدهاند.

سایر اجزای سلولی وجود داشته باشد. علاوه بر این، قسمت بندی کردن این اجازه را می دهد که محیطهای درون سلولی منحصر به فردی ایجاد شوند (مثلاً pH پایین یا کلسیم بالا) که شرایط بهینه برای آنزیمها یا مسیرهای متابولیک به خصوصی را فراهم می آورند.

پروتئینهای جدیدی که مقصدشان غشای پلاسمایی یا ترشح شدن میباشد، در شبکه اندوپلاسمی خشن (RER) سنتز میشوند و همگذاری فیزیکیشان در دستگاه گلژی صورت می گیرد؛ پروتئینهای در نظر گرفته شده برای سیتوزول بر روی ریبوزومهای آزاد سنتز می شوند. شبکه اندوپلاسمی صاف

(SER) ممکن است در برخی انواع سلولها مانند گنادها و کبدی به وفور یافت شود که در این سلولها به عنوان جایگاه سنتز هورمون استروئید و لیپوپروتئین و همچنین محل تغییر دادن اجزای آبگریزی مانند داروها به مولکولهای محلول در آب برای خارجسازی شان، عمل می کند.

سلولها طیف وسیعی از مولکولهایی را که اندوسیتوز کردهاند و نیز ذخایر پروتئینها و اندامکهایشان را کاتابولیزه

¹⁻ rough endoplasmic reticulum

²⁻ Golgi apparatus

³⁻ smooth endoplasmic reticulum

میکنند ـ تمامی آنها بهطور مداوم در حال تخریب و نوسازی هستند. شکسته شدن این اجزا در سه جایگاه متفاوت صورت می گیرد که در نهایت عملکردهای متفاوتی دارند.

- پروتئازوه ها مجموعه هایی «در دسترس» هستند که پروتئین های سیتوزولی تغییر ماهیت یافته یا به بیانی دیگر «برچسبگذاری شده» را تخریب می کنند و پپتیدهای کوتاه را آزاد می نمایند. در برخی موارد پپتیدهایی که به این شکل تولید شدهاند در چارچوب کلاس I مولکول های اصلی سازگاری بافتی عرضه می گردند تا به پیش رفتن پاسخ ایمنی انطباقی کمک کنند (فصل ۵). در سایر موارد، تخریب پروتئازومی پروتئین های تنظیمی یا عوامل رونویسی می تواند موجب تحریک یا خاموش شدن مسیرهای پیام رسانی سلولی بشود.
- لیزوزومها اندامکهایی درون سلولی هستند که حاوی آنزیمهایی میباشند که این آنزیمها گستره وسیعی از ماکرومولکولها شامل پروتئینها، پلیساکاریدها، لیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک را هضم میکنند. لیزوزومها اندامکهایی هستند که درونشان میکروبهای فاگوسیت شده و اندامکهای سلولی آسیب دیده یا ناخواسته، تخریب و حذف می شوند.
- براکسیزومها اندامکهای تخصصیافته سلولی هستند که حاوی کاتالاز، پراکسیداز و سایر آنزیمهای اکسیداتیو میباشند. پراکسیزومها نقشی تخصصیافته در شکستن اسیدهای چرب بسیار بلند زنجیر ایفا میکنند و در طی این فرآیند، پراکسید هیدروژن تولید مینمایند.

محتویات و موقعیت اندامکهای سلولی نیز تحت تنظیم قرار میگیرد. وزیکولهای اندوزومی مواد وارد شده را به سمت جایگاههای درون سلولی مناسب جابهجا میکنند یا مواد تازه سنتز شده را به سمت سطح سلول یا اندامک هدف هدایت میکنند. حرکت اندامکها و پروتئینها درون سلول و نیز حرکت سلول در داخل محیط اطرافش بهوسیله اسکلتسلولی هماهنگ می شود. این پروتئینهای ساختاری همچنین شکل سلولی و سازماندهی درون سلولی را که برای حفظ قطیت سلول مورد نیاز ست ، تنظیم میکنند. این امر بهطور مشخص در اپی تلیوم حائز اهمیت است، چرا که در آنجا سطوح بالای سلول (راس) و اهمیت است، چرا که در آنجا سطوح بالای سلول (راس) و بایین و اطراف سلول (قاعدهای عجانبی) اغلب در معرض محیطهای متفاوتی قرار دارند و عملکردهای مجزایی دارند.

بیشتر اَدنوزین تریفسفاتی (ATP) که به سلول نیرو میبخشد از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندریها تولید میشود. با این حال، میتوکندریها به عنوان یک منبع مهم

از مواد حد واسط متابولیک که برای متابولیسم آنابولیک مورد نیاز هستند، نیز عمل میکنند. میتوکندریها همچنین جایگاههایی برای سنتز برخی ماکرومولکولها (مانند هم) هستند. میتوکندریها حاوی حسگرهای مهم آسیب سلول میباشند که می توانند فرآیند مرگ سلولی آپوپتوزی را آغاز و تنظیم کنند.

رشد سلول و حفظ آن نیازمند تأمین مداوم انرژی و واحدهای ساختاریای است که برای سنتز ماکرومولکولها موردنیاز هستند. در سلولهای در حال رشد و تقسیم، تمامی این اندامکها باید همانندسازی شوند (بیوژنز اندامکی) و به دنبال میتوز به شکلی صحیح در سلولهای دختری تقسیم شوند. علاوه بر این، به دلیل اینکه ماکرومولکولها و اندامکها طول عمر محدودی دارند (مثلاً میتوکندریها تنها ۱۰ روز دوام میآورند)، مکانیسمهایی باید وجود داشته باشند که امکان شناسایی و تخریب اجزای سلولی «فرسوده» را فراهم کنند.

با این مقدمه به بحث در مورد اجزای سلولی و عملکردشان با جزئیات بیشتر میپردازیم.

غشای پلاسمایی: حفاظت و به دست آوردن مواد مغذی

غشاهای پلاسمایی (و تمام غشاهای اندامکی دیگر) چیزی بیش از یک صفحه لیپیدی ساکن هستند، بلکه آنها دو لایههایی سیال از فسفولیپیدهای دوگانهدوست (آمفیپاتیک) هستند که دارای گروههای سر آبدوست هستند که به سمت محیط آبی قرار میگیرند و دُمهای لیپیدی آبگریزی دارند که با یکدیگر برهمکنش میکنند تا در مقابل انتشار غیرفعال مولکولهای بزرگ یا باردار سدی را به وجود آورند (شکل ۲۵–۱). این ساختار دولایه از مجموعهای ناهمگون از فسفولیپیدهای متفاوت تشکیل یافته است که به صورت نامتقارن پخش شدهاند؛ به عنوان مثال، برخی از لیپیدهای غشایی به صورت ترجیحی با سطحهای خارجسلولی یا سیتوزولی همراهی دارند. تقسیمبندی نامتقارن فسفولیپیدها در چندین فرآیند سلولی، حائز اهمیت نامتقارن فسفولیپیدها در چندین فرآیند سلولی، حائز اهمیت

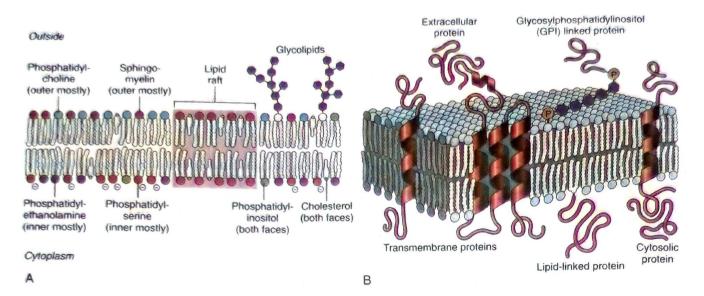
• فسفاتیدیل اینوزیتو ل^۴ بر روی سطح داخلی غشا می تواند فسفریله شود و به عنوان داربستی الکترواستاتیک برای پروتئینهای داخل سلولی ایفای نقش کند؛ از طرفی دیگر پلی فسفواینوسیتیدها می توانند به وسیله فسفولیپاژ C هیدرولیز شوند و پیامهای ثانویه داخل سلولی مانند دی اسیل گلیسرول و اینوزیتول تری فسفات را تولید کنند.

²⁻ lysosomes

⁴⁻ phosphatidylinositol

^{1 -} proteasomes

³⁻ peroxisomes



شکل ۱-۷ سازماندهی و نامتقارنی غشای پلاسمایی. (A) غشای پلاسمایی ساختمانی دولایه از فسفولیپیدها، کلسترول، و پسروتئینهای همراه می باشد. انتشار فسفولیپیدها درون غشا نامتقارن است؛ فسفاتیدیل کولین او اسفنگومیلین بیشتر در لایه خارجی حضور دارند، و فسفاتیدیل سوین (بار منفی) و فسفاتیدیل اتانول آمین آبیشتر در لایه داخلی یافت می شوند؛ گلیکولیپیدها تنها در سطح خارجی حضور دارند که در آنجا می توانند با گلیکوکالیکس خارجسلولی همکاری کنند. تقسیم بندی غیرتصادفی برخی اجزای غشا مانند کلسترول موجب شکلگیری دومنهایی غشایی به نام دکلهای لیپیدی می شود. (B) پروتئینهای مرتبط با غشا ممکن است از طریق توالیهای اسید آمینهای آبگریز مارپیچ ۵ یک یا چند مرتبه از عرض غشا عبور کنند؛ این امر به توالی و آبگریزی این دومنها وابسته است، و چنین پروتئینهایی ممکن است در دکلهای لیپیدی یا سایر دومنهای غشایی به فراوانی یافت شوند و یا اصلاً حضور نداشته باشند. پروتئینهای موجود بر روی سطح سیتوزولی ممکن است از طریق تغییرات پساترجمهای مانند فارنسیلاسیون یا افزوده شدن اسید پالمیتیک، با غشاها مرتبط شوند. پروتئینهای موجود بر روی سطح خارج سیتوپلاسمی میمکن است از طریق توالید مجموعهای بزرگ و نسبتاً پایدار (مانند کمپلکس چسبندگی کانونی) با پروتئینهای خارجسلولی و ایا داخل سیتوپلاسمی همکاری کنند. پروتئینهای تراغشایی میتوانند نیروهای مکانیکی (مثلاً از منشأ اسکلت سلولی یا ECM) را همانند پیامهای شیمیایی رسیده از غشا ترجمه کنند. یا دراون غشاهای اندامکهای مختلف نیز روی می دهد.

فسفاتیدیل سرین " به طور طبیعی محدود به سطح داخلی است که در آنیجا دارای بار منفی است و در برهم کنشهای الکترواستاتیک با پروتئینها مشارکت می کند؛ با این حال، هنگامی که به سطح خارج سلولی جابه جا می شود (این اتفاق زمانی اتفاق می افتد که سلولها به سمت آپوپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلولی پیش می روند)، تبدیل به یک پیام «من را بخور» برای فاگوسیتها می گردد. در موارد خاصی از پلاکتها، فسفاتیدیل سرین به عنوان یک کوفاکتور (عامل همراه) در انعقاد خون عمل می کند.

گلیکولیپیدها و اسفنگومیلین ترجیحاً در سطح خارجسلولی بیان می شوند؛ گلیکولیپیدها (و تا حدودی گانگلیوزیدها، با اتصالات قندی پیچیده و اسید سیالیکهای انتهایی که دارای بار منفی هستند) در برهمکنشهای سلول ـ سلول و

سلول ـ ماتریکس از جمله فراخوانی سلول التهابی و برهمکنشهای اسپرم ـ تخمک حائز اهمیت هستند.

برخی اجزای غشایی در ساختار دولایه به صورت جانبی با یکدیگر ارتباط دارند و دومنهای و مجزایی به نام دکلهای لیدد را به وجود می آورند. به دلیل اینکه پروتئینهای غشایی وارد شده در دومنهای لیپیدی مختلف انحلال پذیری ذاتی متفاوتی دارند، تمایل دارند در مناطق خاصی از غشا تجمع یابند (مثلاً دکلها) و از سایر مناطق تخلیه شوند. این انتشار غیرتصادفی

^{1 -} phosphatidylcholine 2 - phosphatidylethanolamine

phosphatidylserine
 glycolipids

⁵⁻ sphingomyelin 6-domains

⁷⁻ lipid rafts

لیپیدها و پروتئینهای غشایی برهمکنشهای سلول ـ سلول و سلول و سلول ـ ماتریکس و نیز پیامرسانی داخلسلولی و تولید مناطق تخصص یافته غشایی دخیل در مسیرهای ترشحی یا اندوسیتوزی را تحت تأثیر قرار میدهد.

پروتئینها و گلیکوپروتئینهای گوناگونی آزادانه بر روی غشای پلاسمایی قرار گرفتهاند که در عملکردهای زیر دخیل هستند: (۱) انتقال یون و متابولیت، (۲) برداشت ماکرومولکولهای فاز مایع و وابسته به گیرنده، و (۳) برهمکنشهای سلول ـ لیگاند، سلول ـ ماتریکس، و سلول ـ سلول. پروتئینها به یکی از چهار روش کلی زیر با دو لایه لیپیدی برهمکنش میکنند (شکل روش کلی زیر با دو لایه لیپیدی برهمکنش میکنند (شکل

- بیشتر پروتئینها، پروتئینهای تراغشایی (اینتگرال ۲)
 هستند و دارای یک یا تعداد بیشتری قسمت نسبتاً آبگریز
 مارپیچ α هستند که از دو لایه لیپیدی عبور میکنند.
 پروتئینهای اینتگرال غشایی معمولاً در دومنهای
 سیتوپلاسمی خود دارای اسیدهای آمینه با بار مثبت هستند
 که موجب اتصال پروتئینها به گروههای سری با بار منفی
 فسفولیپیدهای غشا می شود.
- پروتئینها ممکن است در سیتوزول سنتز شوند و پس از ترجمه به گروههای پرنیل (مانند فارنسیل ، مرتبط با کلسترول) یا اسیدهای چرب (مانند پالمیتیک یا میریستیک اسید^۵) متصل شوند که به سطح سیتوزولی غشای پلاسمایی وارد می شوند.
- اتــصال بـه غشـاها مــىتوانــد از طــریق لنگــرهاى گلیکوزیلفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) مـوجود بـر سـطح خارج سلولی غشا صورت پذیرد.
- پروتئینهای خارجسلولی میتوانند به صورت غیرکووالان بر پروتئینهای تراغشایی بپیوندند که این پروتئینهای تراغشایی به عنوان لنگری برای اتصال آنها به سلول عمل میکنند.

بسیاری از پروتئینهای غشای پلاسمایی به صورت یک مجموعه بزرگتر با یکدیگر کار میکنند؛ این مجموعهها ممکن است تحت کنترل مولکولهای چاپرون ^۶ در RER یا توسط انتشار جانبی در غشای پلاسمایی همگذار میشوند. مکانیسم دوم به بسیاری از گیرندههای پروتئینی (مانندگیرندههای سیتوکین) اختصاص دارد که در حضور لیگاند جهت تشکیل واحدهای پیامرسانی عملکردی، دیمریزه یا تریمریزه میشوند. اگرچه دو لایدهای لیپیدی در صفحه دوبعدی غشا به صورت سیال هستند، اما اجزای غشا به دومنهای مجزایی مقید هستند. این امر با تمرکز اجها در دکلهای لیپیدی (که پیش از این توضیح داده شد) یا از

طریق برهمکنشهای بین سلولی پروتئین - پروتئین (مانند اتصالات محکم^۷) که موجب گسترش مرزهای جداگانه می شوند، محقق می گردد؛ به علاوه از این راهبرد برای حفظ قطبیت سلول (مثلاً فوقانی / رأسی در مقابل تحتانی / قاعدهای جانبی) در لایههای اپی تلیومی نیز استفاده می شود. در راهبردی جایگزین، دومنهای منحصربه فرد می توانند از طریق برهمکنش پروتئینهای غشایی با مولکولهای اسکلت سلولی یا یک ماتریکس خارج سلولی (ECM) نیز شکل بگیرند.

کربوهیدراتها به دو شکل بر سطح خارجسلولی غشای پلاسمایی منتشر شدهاند؛ نخست به صورت الیگوساکاریدهای پیچیده موجود بر روی گلیکوپروتئینها و گلیکولیپیدها و دوم به صورت زنجیرههای پلیساکاریدی چسبیده به پروتئوگلیکانهای اینتگرال غشایی. این گلیکوکالیکس به عنوان یک سد شیمیایی و مکانیکی عمل نموده و همچنین در برهمکنشهای سلول حسلول و سلول حاتریکس نیز دخالت میکند.

انتشار غيرفعال غشايي

مولکولهای غیرقطبی و کوچکی مانند O_2 و O_2 به سهولت در ساختارهای دولایه لیپیدی حل می شوند و بنابرایی همانند مولکولهای آبگریز (مثل مولکولهای با پایه استروئید مانند استرادیول یا ویتامین D) به سرعت از خلال دولایه لیپیدی منتشر می شوند. به روشی مشابه مولکولهای قطبی کوچک (با جرم کمتر از V۵ دالتون مثل آب، اتانول، و اوره) به سرعت از غشاها عبور می کنند. در مقابل، ساختمان دولایه لیپیدی در مقابل عبور مولکولهای قطبی بزرگتر حتی آنهایی که تنها اندکی بزرگتر از V۵ دالتون هستند، به صورت سدی مؤثر عمل می کنند. ساختارهای دولایه لیپیدی همچنین نسبت به یونها نفوذناپذیرند؛ این نفوذناپذیری هر چقدر هم که یونها کوچک بیاشند، رخ می دهد و علت آن بار یونها و میزان بالای هیدرات اسیون آنها می باشد. در ادامه به بحث در مورد مکانیسمهای تخصص یافتهای که عبور و مرور از خلال غشاهای بالاسمایی را تنظیم می کنند خواهیم پرداخت.

ناقلها وكانالها

برای هر یک از مولکولهای قطبی بزرگتر که جهت حمایت از عملکردهای طبیعی سلولی (برداشت مواد مغذی و دفع مواد زائد) باید از عرض غشاها عبور کنند، معمولاً به مجموعههای

6- chaperone

²⁻ integral

^{1 -} transmembrane

³⁻ prenyl groups 4- farnesyl

⁵⁻ myristic acid

⁷⁻ tight junctions

منحصربه فرد پروتئینی غشای پلاسمایی نیاز است. برای گونههای با وزن مولکولی اندک (یونها و مولکولهای کوچک تا حداکثر ۱۰۰۰ دالتون)، ممکن است بروتنین های کانالی و یروتئین های ناقل^۲ مورد استفاده قرار بگیرند (اگرچه بحث ما بر روی غشاهای پالاسمایی متمرکز است اما به این نکته باید توجه شود که برای نقل و انتقال از خلال غشاهای اندامکی نیز به حفرات و کانالهای مشابهی نیاز است). هر مولکول منتقل شده (مثل یون، قند، نوکلئوتید) نیازمند یک ناقل میباشد که معمولاً بسيار اختصاصي است (مثلاً گلوكز و نه گالاكتوز):

- پروتئینهای کانالی حفرات آبدوستی را به وجود می آورند که وقتی این حفرات باز هستند، به مواد محلول اجازه حرکت سریع میدهند (معمولاً این حرکت براساس اندازه و بار [الكتريكي] محدود مي شود؛ شكل ٨-١).
- پروتئین های ناقل به ماده محلول اختصاصی شان متصل میشوند و دچار ٔ مجموعهای از تغییرات صورتبندی ۳ مى گردند تا ليگاند را از خلال غشا عبور دهند؛ سرعت نقل و انتقال آنها نسبتاً كند است.

در بسیاری از موارد، وجود یک شیب غلظتی یا الکتریکی بین داخل و خارجسلول منجر به حرکت ماده محلول از طریق انتقال غيرفعال ميشود (تقريباً تمامي غشاهاي پلاسمايي داراي-یک اختلاف پتانسیل الکتریکی در دو سوی خود هستند به طوری که داخل نسبت به خارج منفی تر است). در سایر موارد، انتقال فعال^۵ مواد محلول خاصی برخلاف شیب غلظتی توسط مولکولهای ناقل صورت میگیرد (به جز کانالها) که از انرژی رها شده از هیدرولیز ATP یا جفت کردن با شیب یونی برای این انتقال بهره میبرند. ATPازهای ناقل شامل مولکولی به نام پروتئین مقاومت چنددارویی (MDR) می شوند که اجزای قطبی (مانند داروهای شیمی درمانی) را به خارج از سلولها پمپ می کند و ممکن است سلولهای سرطانی را نسبت به درمان مقاوم کند. از آنجایی که غشاها آزادانه نسبت به آب نفوذپذیرند، آب با توجه به غلظتهای نسبی مواد محلول، توسط اسمز به داخل و خارج سلول ها حرکت می کند. بنابراین در صورتی که املاح خارجسلولی نسبت به سیتوزول بیشتر باشند (هیپرتونیسیته ۹)، موجب حرکت خالص آب به خارج از سلول می شوند؛ در حالی که هیپوتونیسیته موجب حرکت خالص آب به داخل سلول می شود. سیتوزول غنی از متابولیتها و گونههای پروتئینی باردار است که تعداد زیادی یونهای مخالف را که تمایل به افزایش اسمولاریته داخل سلولی دارند را به خود جذب می کنند. درنتیجه سلولها برای جلوگیری از هیدراتاسیون بیش ازحد باید به طور پیوسته یونهای کوچک غیرآلی (مانند ⁺Na) را به خارج پمپ کنند؛ این

کار معمولاً از طریق فعالیت ATPآزهای غشایی مبادله کننده یون صورت می گیرد. از دست دادن توانایی تولید انرژی (مثلاً در سلولی که به وسیله سمها یا ایسکمی دچار آسیب شده است) منجر به تورم اسمزی و در ادامه پارگی سلول می شود. مکانیسمهای انتقالی مشابهی نیز pH درون سلولی و درون اندامکی را تنظیم میکنند؛ بیشتر آنزیمهای سیتوزولی ترجیح می دهند در PH = V/۴ کار کنند، در حالی که آنزیمهای لیزوزومی بهترین عملکرد را در pH = 0 یا کمتر از خود نشان میدهند.

برراشت با واسطه گیرنده و فاز مایع

برداشت مایعات یا ماکرومولکولها توسط سلول، اندوسیتوز نامیده می شود و با دو مکانیسم اساسی رخ می دهد (شکل ۱-۸). برخی مولکولهای کوچک (ازجمله برخی ویتامینها) از طریق فرورفتگیهایی در غشای پلاسمایی به نام کاوئولها مرداشت می شوند. برداشت مولکول های بزرگ تر پس از اتصال آنها به گیرندههای اختصاصی سطح سلول انجام میشود؛ درونیسازی از طریق فرآیند فرورفتگی غشا صورت می گیرد که توسط یک ماتریکس درون سلولی متشکل از پروتئین های کلاترین ۹ به پیش رانده می شود. کلاترین هگزامری از پروتئین ها است که خودبه خود تشكيل شبكهاى تورمانند مىدهند تا فرأيند فرورفتگی را به پیش ببرند. در ادامه مجدداً به این موضوع باز خواهيم گشت.

فرآیندی که طی آن مولکولهای بزرگ از سلول بیرون رانده میشوند، اگزوسیتوز ۱۰ نام دارد. در این فرآیند، پروتئینهای سنتز شده و بستهبندی شده در RER و دستگاه گلژی در وزیکولهای ترشحی تغلیظ میشوند و در ادامه این وزیکولها با غشای پلاسمایی جوش خورده و محتویاتشان را بیرون

ترانس سیتوز ۱۱ عبارت است از حرکت وزیکولهای اندوسیتوز شده بین اجزای رأسی و قاعدهای جانبی سلولها؛ ترانس سیتوز مکانیسمی است برای نقل و انتقال مقادیر فراوانی از پروتئینهای دست نخورده از میان سدهای اپیتلیومی (مثلاً عبور آنتیبادیهای خورده شده شیر مادر از میان اپیتلیومهای رودهای) یا حرکت سریع مقادیر فراوانی از مواد محلول با حجمهای بزرگ. در حقیقت، ترانسسیتوز افزایش یافته احتمالاً

^{1 -} channel proteins

³⁻ conformational

⁵⁻ active transport

⁷⁻ hypotonicity

⁹⁻ clathrin

¹¹⁻ transcytosis

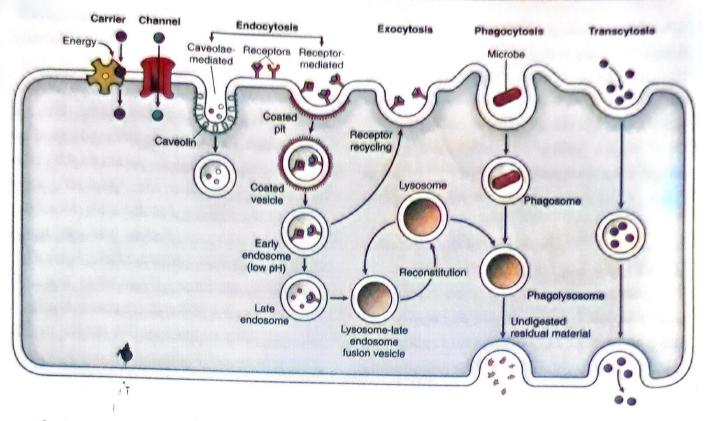
²⁻ carrier proteins

⁴⁻ passive transport

⁶⁻ hypertonicity

⁸⁻ caveolae

¹⁰⁻ exocytosis



شعکل ۱-۸ حکت مولکولهای کوچک و ساختارهای بزرگ تر از خلال غشاها. دولایه لیپیدی نسبتاً به همه چیز نفوذناپذیر است به جز کوچک ترین و /یا آبگریزترین مولکولها. بنابراین ورود و خروجگونههای باردار نیازمند پروتئینهای ناقل تراغشایی بهخصوصی است؛ وارد یـا خـارج سـاختن پروتئینهای بزرگ، ذرات پیچیده، یا حتی سلولهای نیازمند محصور شدن آنها با قطعاتی از غشا میباشد. مواد محلول باردار کوچک میتوانند بــا استفاده از کانالها یا ناقلها از خلال غشا عبور کنند؛ بهطور کلی هر مولکول نیازمند یک ناقل منحصربهفرد است. کانالها هنگامی مورد استفاده قوار میگیرند که شیبهای غلظتی بتوانند موجب حرکت مواد محلول شوند. ناقل ها زمانی موردنیازند که ماده محلول برخلاف یک شیب غلظتی حرکت میکند. برداشت وابسته به گیرنده و فاز مایع مواد، واکوئلهای غشادار را درگیر میکند. کاوثولها مایع خارجسلولی، پروتئینهای غشایی، و برخی از مولکولهای متصل به گیرنده (مثل فولات) را طی فرآیندی که توسط پروتثینهای کاوئولین تغلیظ شده در دکلهای لیپیدی به پیش میرود، اندوسیتوز میکنند. پینوسیتوز ۱ مایع خارجسلولی و بیشتر جفتهای لیگاند ـگیرنده سطحی، حفرات و وزیکولهای پوشیده شده از کلاترین را درگیر میکند. پس از درونی سازی، کلاترین جدا شده و می تواند مجدداً مورد استفاده قرار بگیرد، درحالی که وزیکول حاصل به شکلی پیشرونده بالغ و اسیدی میگردد. در اندوزوم اولیه و /یا تأخیری، لیگاند می تواند از گیرندهاش جدا شود (مثلاً آهن از ترانسفرین متصل به گیرنده ترانسفرین جدا می شود) و گیرنده برای یک جرخه دیگر به سطح سلول بازگردد. در فرآیندی دیگر، گیرنده و لیگاند موجود درون اندوزومها میتوانند برای جوش خوردن به لیـزوزومها هدفگذاری شوند (مثل فاکتور رشد اپیدرمی متصل به گیرندهاش)؛ پس از تخریب کامل، وزیکول حاصل از ادغام اندوزوم تأخیری و لیزوزوم می تواند لیزوزومها را بازسازی کند. فاگوسیتوز فرورفتگی غشایی بدون واسطه کلاترین برای ذرات بزرگ را شامل میشود، معمولاً توسط فـاگــوسیتهای تخصص یافته (مثل ماکروفاژها و نوتروفیلها) انجام میگیرد. در نهایت فاگوزومهای حاصله با لیزوزومها ادغام می شوند تا تخریب مواد وارد شده را تسهیل کنند. ترانس سیتوز انتقال اندوسیتوزی تراسلولی مواد محلول و /یا متصل به لیگاند، از یک سمت سلول به سمتی دیگر را شامل می شود. اگزوسیتوز فرآیندی است که طی آن وزیکولهای غشادار با غشای پلاسمایی ادغام میشوند و محتویاتشان را به فضای خارجسلولی میریزند.

> نقشی در نفوذپذیری افزایش یافته عروقی مشاهده شده در تومورها ایفا میکند.

اینک به بررسی دو شکل اندوسیتوز که پیشتر ذکر شد باز اینک به بررسی دو شکل اندوسیتوز که پیشتر ذکر شد باز

اندوسیتوز و ابسته به کاوئولها، کاوئولها («حفرات کوچک»)
 فرورفتگیهایی پوشیده نشده در غشای پلاسمایی هستند

که با مولکولهای متصل به GPI، پروتثینهای متصل به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (CAMP)، کینازهای خانواده SRC، و گیرنده فولات مرتبط هستند. کاوئولین آ پروتثین ساختاری اصلی کاوئولها است. درونیسازی کاوئولها با هر نوع مولکول متصل و مایع خارجسلولی همراه، پوتوسیتون

نامیده می شود؛ پوتوسیتوز از لحاظ لغوی به معنی «جرعه جرعه نوشیدن سلولی» می باشد. اگرچه کاوئولها احتمالاً در تحویل تراغشایی برخی مولکولها (مانند فولات) مشارکت می کنند، اما به نظر می رسد که آنها از طریق درونی سازی گیرندهها و اینتگرینها در تنظیم پیام رسانی تراغشایی و ایا چسبندگی سلولی نیز مشارکت می کنند. بروز جهشهایی در کاوئولین با دیستروفی عضلانی و اختلالات الکتریکی قلب همراهی دارند.

 پسینوسیتوز و اندوسیتوز با و اسطه گیرنده (شکل ۸−۱). پینوسیتوز («اَشامیدن سلولی») یک فرایند فاز مایع است. غشاى پلاسمايي براي توليد يک وزيکول سيتوپلاسمي فرورفتگی پیدا میکند و جدا می شود؛ وزیکولهای اندوسیتوز شده پس از تحویل محموله خود، برای دور دیگری از فرآیند بلعیدن، بازیافت شده و به غشای پلاسمایی باز می گردند (اگزوسیتوز). اندوسیتوز و اگزوسیتوز به شدت در حال تعادل و بسیار فعال هستند، به طوری که یک سلول معمولاً در هر ساعت ۱۰ تا ۲۰ درصد از حجم خود یا حدود ۱ تا ۲ درصد غشای پلاسمایی خود در هر دقیقه را پینوسیتوز می کند. پینوسیتوز و اندوسیتوز با واسطه گیرنده با شکل گیری حفره پوشیده از کلاترین أغاز می شوند که این حفره حاوی لیگاندی است که قرار است وارد سلول شود (به خودی خود یا با اتصال به گیرنده)؛ این حفره به سرعت فرورفتگی پیدا کرده و جدا می شود تا یک وزیکول یوشیده از کلاترین را شکل دهد. بنابراین آنچه درون وزیکول به دام افتاده است، همانند ماکرومولکولهای متصل به گیرنده که قبلاً شرح داده شدند، جرعهای از محیط خارجسلولی است. سپس وزیکولها به سرعت پوشش برداری شده و با یک ساختار درون سلولی اسیدی به نام اندوزوم اوليه ادغام مى شوند؛ اين اندوزوم اوليه به شكلى پیشرونده به شکل اندوزومهای تأخیری^۲ بلوغ می یابد و در نهایت با لیزوزومها ادغام می گردد.

اندوسیتوز با و اسطه گیرنده مکانیسم اصلی برداشت برخی ماکرومولکولها میباشد، همانطور که به عنوان نمونه به ترانسفرین و لیپوپروتئین با غلظت پایین (LDL) میتوان اشاره کرد. این ماکرومولکولها به گیرندههایی متصل میشوند که در حفرات پوشیده از کلاترین قرار گرفتهاند. LDL و ترانسفرین بعد از اتیصال به گیرندههای اختصاصی از اتیصال به گیرندههای اختصاصی اندوسیتوز میشوند که به شکل اندوزومهای اولیه و تأخیری بلوغ مییابند. LDL و ترانسفرین در محیط اسیدی اندوزوم، لیگاندهای متصل شده را رها میکنند (به ترتیب کلسترول و

آهن) که در ادامه به داخل سیتوزول میروند و سپس گیرندههای LDL و ترانسفرین بازیافت شده و به غشای پلاسمایی باز میگردند. نقایص موجود در انتقال وابسته به گیرنده LDL مسئول هیپرکلسترولمی خانوادگی است که در فصل ۷ تشریح شده است.

اسکلت سلو لی

توانایی سلولها در پذیرش یک شکل به خصوص، حفظ قطبیت، سازماندهی اندامکهای درون سلولی، و نقل و انتقالات، به داربست درونسلولی پروتئینهایی به نام اسکلت سلولی وابسته است (شکل ۱-۹). در سلولهای یوکاریوتی سه گروه اصلی از پروتئینهای اسکلت سلولی حضور دارند:

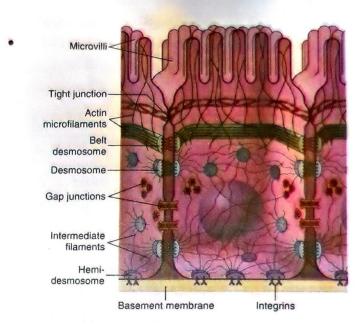
- میکروفیلامانهای اکتین رشتههایی با قطر ۵ تا ۹ نانومتر هستند که از پروتئینهای کروی اکتین (G- اکتین) تشکیل یافتهاند؛ G- اکتین فراوان ترین پروتئین سیتوزولی سلولها است. مونومرهای G- اکتین به صورت غیرکووالانسی به رشتههای طویلی (F- اکتین) پلیمریزه میشوند که این رشتهها برای شکل دادن مارپیچهای دورشتهای درهم بافته میشوند. در سلولهای عضلانی، پروتئین رشتهای میوزین به اکتین متصل شده و در طول آن حرکت میکند؛ این حرکت توسط هیدرولیز ATP انجام میپذیرد (اساس انقباض عضله). در سلولهای غیرعضلانی، F- اکتین از طریق دسته بندی پروتئینهای متصل شونده به اکتین به صورت دستجات و شبکههایی به خوبی سازمان یافته در می آید که شکل و حرکت سلول را کنترل میکنند.
- فیلامانهای بینایینی آرشتههایی با قطر ۱۰ نانومتر هستند که خانوادهای بزرگ و ناهمگون را تشکیل می دهند. اعضای این خانواده عبارتند از لامینهای B A و C در ارتباط با ساختار تیغه هستهای می باشند. انواع منفرد فیلامانهای بینابینی دارای الگوهای بیان مشخصی هستند که برای بافت موردنظر اختصاصی است و این نکته برای شناسایی منشأ سلولی تومورهای با تمایز ضعیف، مفید است.
- ویمنتن[†]: در سلولهای مزانشیمی (فیبروبلاستها، اندوتلیوم) لنگرگاه اندامکهای درون سلولی است.
- دسمین^۵: در سلولهای عضلانی داربستی را تشکیل میدهد که انقباض اکتین و میوزین بر روی آن رخ میدهد.

I - early endosome

²⁻ late endosomes

³⁻ intermediate filaments 4- vimentin

⁵⁻ desmin



عناصر اسكلت سلولى و برهمكنشهاى سلول ـ سلول. چسبندگی بین اپی تلیومی چندین برهمکنش متفاوت پروتئین سطحی را شامل می شود که عبارتند از اتصالات محکم و دسموزومها؛ چسبندگی به ECM اینتگرینهای سلولی (و پروتئینهای مرتبط با آنها) درون همى دسموزومها را شامل مى شود. براى جزئيات بيشتر به متن مراجعه كنيد.

- نوروفیلامانها : در اکسونهای نورونها در ایجاد استحكام و سختي نقش دارند.
- سیتوکراتینها : سلولهای اپی تلیومی بیش از ۳۰ گونه مجزا را بیان میکنند که در دودمانهای مختلف (مثلاً اپی تلیوم ریه در مقابل سیستم گوارشی) الگوهای بیان متفاوتی دارند. سیتوکراتینها میتوانند به عنوان نشانگرهای هیستوشیمیایی برای اپی تلیومهای مختلف عمل كنند.

فیلامانهای بینابینی اغلب به صورت ساختارهای ریسمانی شکل پلیمریزه شدهای یافت میشوند که به شکل اولیه موجب استحکام کششی می گردند و به سلول ها اجازه میدهند تا فشارهای مکانیکی را تحمل کنند. لامینهای غشای هستهای از دو جهت حائز اهمیت هستند، یکی برای حفظ شکل هسته و دیگری تنظیم رونویسی ژنهای هستهای. نقشهای حیاتی لامینها با اختلالات نادر اما شگفتانگیزی که در اثر جهشهای لامین رخ میدهند مورد تأکید قرار گرفت؛ این اختلالات طیفی را در بر میگیرند که از برخی اشکال دیستروفی عضلانی تا پروژریا ً (بیماری پیری زودرس) را شامل میشود. فیلامانهای بینابینی همچنین پروتئینهای ساختاری اصلی اپیدرم و مو

- را نیز شکل می دهند.
- میکروتوبوله^۵ رشتههایی با ضخامت ۲۵ نانومتر هستند که از دیمرهای α و β توبولین که به صورت غیرکووا α انسی پلیمریزه شدهاند تشکیل یافتهاند؛ این دیمرها به صورت لولههایی توخالی که دائماً در حال طویل شدن و کوتاه شدن هستند، آرایش یافتهاند؛ این لولهها دارای قطبیتی تعریف شده هستند و انتهاهایشان به صورت «+» و «-» مشخص می گردد. انتهای «-» معمولاً در یک مرکز سازماندهی میکروتوبول^۶ (MTOC یا سانتروزوم^۷) در نزدیکی هسته جای گرفته است که در آنجا با سانتربولهای جفت شده در ارتباط است. انتهای «+» در پاسخ به محرکهای گوناگونی، بلند یا کوتاه می شود؛ این کار را با افزودن یا کم کردن دیمرهای توبولین انجام میدهد. میکروتوبولها در چندین عملکرد مهم سلولی دخیل هستند:
- ریسمانهای حمایتی برای پروتئینهای «محرک مولکولی» که امکان حرکت وزیکولها و اندامکها در گرداگرد سلولها را فراهم میکنند. کینزینه محرکهای انتقال روبهجلو (از - به +) هستند، در حالی که داینئینها محموله را در جهت رو به عقب (از + ره -) حرکت مے ردھند.
- حمایت مکانیکی برای جدا شدن کروماتید خواهری در
- هسته مشرکهای اولیه ۱، برآمدگیهای منفرد غیرمتحرک بر سطح سلولهای هستهدار که به تنظیم تكثير و تمايز سلول كمك مي كنند.
- هسته مژکهای متحرک (مثلاً در اپی تلیوم برونکیال) يا تاژکها (در اسيرم).

برهمكنشهاى سلول ـسلول

سلولها با تشکیل پیوندگاههایی با یکدیگر برهمکنش کرده و ارتباط برقرار میکنند؛ این پیوندگاهها امکان برقراری اتصالات مکانیکی را فراهم میکنند و به گیرندههای سطحی این امکان را میدهند تا لیگاندهای موجود بر روی سایر سلولها را شناسایی کنند. پیوندگاههای سلولی در سه نوع اساسی سازماندهی می شوند (شکل ۹-۱):

^{1 -} neurofilaments

²⁻ cytokeratins 4- progeria

^{3 -} lamins

⁵⁻ microtubules

⁶⁻ microtubule organizing center

⁷⁻ centrosome

⁸⁻ kinesins

⁹⁻ dyneins

¹⁰⁻ primery cilia

• پیوندگاههای انسدادی (پیوندگاههای محکم) سلولهای مجاور را محکم به یکدیگر می چسبانند تا سدی ممتد به وجود أورند كه حركت پاراسلولار" (بين سلولها) یونها و سایر مولکوها را محدود کند. از دیدگاهی دیگر، پیوندگاههای انسدادی یک شبکه محکم تورمانند از اتصالات ماکرومولکولی را بین سلولهای مجاور به وجود می آورند. مجموعههایی که واسطه این برهم کنشهای سلول ـ سلول می باشند، از پروتئین های متعددی از جمله اوکلودین ٔ و کلودین ٔ تشکیل یافتهاند. پیوندگاههای انسدادی علاوه بر ایفای نقش به عنوان یک سد با مقاومت بالا در مقابل حرکت مواد محلول، با تشکیل مرزی بین دومنهای رأسی و قاعدهای جانبی سلولها، به حفظ قطبیت سلول نیز کمک می کنند. نکته جالب توجه اینکه این پیوندگاهها (همانند دسموزومها که در ادامه شرح داده خواهد شد) ساختارهایی پویا هستند که در هنگام نیاز برای تسهیل تكثير اپى تليومى يا مهاجرت سلول التهابى مى توانند گسسته شوند و مجدداً تشكيل گردند.

• سوندگاههای لنگری (دسموزومها) سلولها (و اسکلتهای سلولی درون سلولی آنها) را به صورت مکانیکی به سایر سلول ها یا به ECM متصل می کنند. هنگامی که کانون چسبندگی بین سلولها قرار دارد و کوچک و پرچین مانند است، دسموزوم نقطه ای ۷ نامیده می شود. هنگامی که چنین کانونی سلول را به ECM می چسباند، همی دسموزوم ۱ نامیده می شود. دومنهای چسبندگی مشابهی نیز می توانند به صورت نوارهای پهنی بین سلولها قرار بگیرند که در ایسنجا دسموزومهای کمربندی و نامیده می شوند. پیوندگاههای دسموزومی سلول ـ سلول از طریق ارتباطات هوموتیپیک گلیکوپروتئینهای تراغشایی به نام کادهرینها ۱۰، شکل می گیرند.

• در دسموزومهای نقطهای، کادهرینها به فیلامانهای بینابینی درون سلولی متصل هستند و به نیروهای خارجسلولی اجازه میدهند تا به صورت مکانیکی با سلولهای متعددی ارتباط برقرار کنند (و پخش شوند).

در دسموزومهای کمربندی، مولکولهای چسبندگی تراغشایی با میکروفیلامانهای درون سلولی اکتین ارتباط دارند و از این طریق میتوانند شکل و تحرک سلول را تحتتأثير قرار دهند.

در همی دسموزومها، اتصالات پروتئینی تراغشایی، النتگرين نام دارند؛ اينتگرينها نيز همانند كادهرينها به فیلامانهای بینابینی درون سلولی می چسبند و لذا به صورت عملکردی اسکلت سلولی را با ECM مرتبط

مى كنند. كىمپلكس هاى جىسىندگى كانونى ١١، کمپلکسهای بزرگ ماکرومولکولی می باشند که در همی دسموزومها متمرکز می شوند و شامل پروتئین هایی هستند که این پروتئین ها می توانند هنگامی که سلولها تحت استرس شکافنده قرار می گیرند (مثلاً اندوتلیوم در جریان خون یا میوسیتهای قلبی در قلب نارسا)، پیامهای درون سلولی تولید کنند.

پیوندگاه های ارتباطی ۱^۲ (پیوندگاه های شکاف د ار^{۱۳}) واسطه عبور پیامهای شیمیایی یا الکتریکی از یک سلول به سلولی دیگر هستند. این پیوندگاهها شامل آرایهای متراکم و صفحهای از منافذ ۱/۵ تا ۲ نانومتری به نام کانکسونها ۱۴ میباشد که از هگزامرهای پروتئین تراغشایی کانکسین^{۱۵} تشكيل يافتهاند. اين منافذ به يونها، نوكلئوتيدها، قندها، اسیدهای آمینه، ویتامینها و سایر مولکولهای کوچک اجازه عبور می دهند. نفوذپذیری این پیوندگاه به دنبال کاهش pH درون سلولی یا افزایش کلسیم درون سلولی به سرعت کاهش می یابد. پیوندگاههای شکاف دار در ارتباط سلول ـ سلول نقشي حياتي ايفا ميكنند؛ مثلاً در میوسیتهای قلبی جریان سلول به سلول کلسیم از میان پیوندگاههای شکافدار به میوکارد اجازه می دهد تا همانند یک سیستم عملکردی رفتار نماید که ظرفیت هماهنگی امواج انقباضی (ضربان زدن قلب) را دارا می باشد.

ماشین بیوسنتزی: شبکه اندو پلاسمی و دستگاه گلژی

پروتئینهای ساختاری و آنزیمهای سلول بهطور مداوم درحال نو شدن هستند و نو شدن از طریق ایجاد تعادلی بین سنتز و تخریب درون سلولی در حال انجام، صورت می پذیرد. شبکه اندوپلاسمی (ER) جایگاه سنتز تمام پروتئینهای تراغشایی و لیپیدهایی است که برای همگذاری غشای پلاسمایی و اندامکهای سلولی (از جمله خود ER)، مورد نیاز هستند. شبکه اندوپلاسمی همچنین محل آغازین سنتز تمام مولکولهایی است که مقصدشان خروج از سلول میباشد. ER به صورت یک ساختار

1- occluding junctions

²⁻tight junctions

⁴⁻ occludin 3- paracellular

⁶⁻ anchoring junctions

⁵⁻ claudin 7- spot desmosome

⁸⁻ hemidesmosome

¹⁰⁻ cadherins 9- belt desmosomes

¹¹⁻ focal adhesion complexes

¹²⁻ communicating junctions

¹⁴⁻ connexons 13- gap junctions

¹⁵⁻ connexin

توری مانند از مارپیچهای متصل به هم سازمان یافته است که از لولههای منشعب و تیغههای صاف شدهای تشکیل یافته است؛ این لولهها و تیغهها صفحهای ممتد را پیرامون یک مجرای منفرد تشکیل می دهند که از نظر توپولوژی (موقعیت شناسی) در امتداد محیط خارج سلولی قرار گرفته است. ER از دومنهای مجزایی تشکیل یافته است که براساس حضور یا عدم حضور ریبوزومها قابل افتراق هستند (شکل ۶–۱).

شبکه اندویلاسمی خشن (RER): ریبوزومهای متصل به غشا بر روی سطح سیتوزولی mRNA ،RER را به پروتئینها ترجمه می کنند؛ این پروتئینها یا وارد مجرای ER می شوند و یا در داخل غشای ER ادغام می گردند. این فرآیند توسط تو الی های پیامرسان به خصوصی که بر روی انتهای N پروتئین های نوظهور وجود دارد هدایت میگردد. پروتئینها وارد ER میشوند و تا می خورند و باید به گونه مناسبی تا بخورند که یک صورت بندی عملکردی پیدا کنند و به صورت کمیلکس های رده بالاتر دربیایند. تاخوردگی صحیح دومنهای خارجسلولی بسیاری از پروتئینها شامل شکلگیری پیوندهای دیسولفیدی می شود. تعدادی از ناهنجاریهای ارثی از جمله بسیاری از موارد هیپرکلسترولمی خانوادگی (فصل ۶)، به دلیل جهش هایی ایجاد می شوند که موجب مختل شدن شکل گیری پیوند دی سولفیدی می شوند. به علاوه اولیگوساکاریدهای متصل به N (گروههای عاملی قندی متصل به ریشههای آسپاراژین)، در شبکه اندویلاسمی اضافه می شوند. مولکولهای چاپرون تا زمانی که این تغییرات کامل شوند و صورتبندی مناسب به دست آید، پروتئینها را در ER نگه می دارند. اگر پروتئینی به طور مناسب نتواند تا بخورد و به کمیلکس تبدیل شود، درون ER باقی میماند و تخریب میگردد. علاوه بر این، تجمع بیشازحد پروتئینهای بد تا خورده (بیش از ظرفیت ER برای ویرایش و تخریب آنها) منجر به پاسخ استرسی 1 (که نام دیگرش پاسخ پروتئین تا نخورده کی ا UPR است) می گردد که این پاسخ آغازگر مرگ سلولی از طریق آپویتوز میباشد (فصل ۲).

به عنوان نمونهای از اهمیت عملکرد ویرایشی ER می توان به بیماری سیستیک فیبروزیس اشاره کرد که اغلب به دلیل تاخوردگی اشتباه پروتئین ناقل غشایی CFTR ایجاد می شود. در سیستیک فیبروزیس، شایع ترین جهش در ژن CFTR منجر به ازدسترفتن یک ریشه اسید آمینهای منفرد (فنیل آلانین ۵۰۸) می گردد که این امر خود منجر به تاخوردگی اشتباه، احتباس در ER، و تخریب پروتئین CFTR می شود. ازدست رفتن عملکرد CFTR منجر به انتقال غیرطبیعی اپی تلیومی کلر، ترشحات برونشیال غلیظ و عفونتهای مکرر راههوایی می گردد (فصل ۷)،

دستگاه گلژی: پروتئینها و لیپیدهایی که قرار است به سایر اندامکها بروند یا به فضای خارج سلولی فرستاده شوند، از RER به دستگاه گلژی منتقل میشوند. این اندامک شامل مخازنی ً انباشته شده است که به شکلی پیشرونده و با روشی منظم از سمت سیس (نزدیک ER) به ترانس (نزدیک غشای پلاسمایی) پروتئینها را تغییر میدهند؛ ماکرومولکولها درون وزیکولهای غشادار بین مخازن مختلف جابهجا می شوند. همزمان با حرکت مولکولها از سمت سیس به ترانس، اولیگوساکاریدهای متصل به N که در ابتدا و در شبکه ER به پروتئینها اضافه شده بودند برداشته می شوند و تغییرات بیشتری به صورت گام به گام اعمال می گردند؛ اولیگوساکاریدهای متصل به O (گروههای عاملی قندی متصل به سرین یا ترئونین) نیز افزوده میشوند. بخشی از این گلیکوزیلاسیون برای هدایت مولکولها به سمت لیزوزومها (از طریق گیرنده مانوز -۶- فسفات) مهم است؛ سایر ترکیبات اضافي گليکوزيلاسيون احتمالاً براي برهم کنشهاي سلول -سلول یا سلول ـ ماتریکس یا برای پاکسازی سلولهای پیر (مثلاً بلاكتها و گلبولهاي قرمز) مهم هستند. علاو بر گلیکوزیلاسیون مرحله به مرحله لیپیدها و پروتئینها، شبکهسیس گلژی جایگاهی است که در آن پروتئینها برای بازگشت به ER بازیافت می شوند و شبکه ترانس گلزی محلی است که در آن پروتئینها و لیپیدها بر سایر اندامکها (از جمله غشای پلاسمایی) یا به وزیکولهای ترشحی (که مقصدشان رهایی در فضای خارجسلولی است) فرستاده میشوند. کمپلکس گلژی به خصوص در سلول هایی برجسته است که برای ترشح تحصص یافتهاند؛ از جمله سلولهای گابلت روده، اپی تلیوم برونش (مقادیر فراوانی موکوس غنی از پلیساکارید ترشح میکنند)، و سلولهای پلاسمایی (مقادیر فراوانی آنتی بادی ترشح می کنند). شبکه اندویلاسمی صاف (SER): SER در اغلب سلول ها به صورت نسبتاً پراکنده حضور دارد و بین RER و وزیکولهای انتقالی که به سمت گلژی حرکت میکنند، یک منطقه انتقالی تشکیل میدهد. با این حال در سلولهایی که هورمونهای استروئیدی را سنتز میکنند (مثلاً در گنادها یا آدرنالها) یا سلولهایی که مولکولهای محلول در چربی را کاتابولیزه می کنند (مثلاً در کبد)، ممکن است SER به شکل چشمگیری حضور داشته باشد. به علاوه، مواجهه مکرر با ترکیباتی که توسط SER متابولیزه می شوند (مثلاً فنوباربیتال که توسط سیستم سیتوکروم p450 کاتابولیزه می شود)، منجر به هیپرپلازی نسبی SER مىگردد. هـمچنين SER مسـئول انـباشت كـلسيم

²⁻ unfolded protein response

⁴⁻ cisternae

¹⁻ ER stress response

³⁻ cystic fibrosis

داخل سلولی است؛ رهایی بعدی کلسیم از SER به داخل سیتوزول می تواند به عنوان واسطه تعدادی از پاسخها به پیامهای خارج سلولی عمل کند. علاوه بر این، در سلولهای عضلانی یک SER تخصص یافته به نام شبکه سارکویلاسمی مسئول رهایی و انباشت دورهای یونهای کلسیم می باشد که این امر به ترتیب باعث تنظیم انقباض و شل شدن عضله می گردد.

دفع مواد زائد: ليزوزومها و پروتئازومها

همان طور که تا اینجا به طور خلاصه بیان شد، دفع مواد زائد سلولی به فعالیتهای لیزوزومها و پروتئازومها وابسته است (شکل ۱۰–۱).

- لیزوزومهااندامکهایی محدود به غشا هستند که حاوی حسدود ۴۰ هسیدرولاز اسسیدی متفاوت میباشند (هیدرولازهای اسیدی آنزیمهایی هستند که بهترین عسملکرد را در ۵≥ pH دارند)؛ این آنزیمها عبارتند از: پروتئازها، نوکلئازها، لیپازها، گلیکوزیدازها، فسفاتازها، و سولفاتازها، آنزیمهای لیزوزومی در ابتدا در مجرای ER سنتز میشوند و سپس درون دستگاه گلژی با یک ریشه مانوز –۶ فسفات (M6P) علامتگذاری میشوند. این پروتئینهای تغییریافته با M6P در ادامه از طریق وزیکولها ترانس ـ گلژی که گیرندههای M6P را بیان میکنند، به لیزوزومها تحویل داده میشوند. سایر ماکرومولکولهایی که مقصدشان کاتابولیسم درون لیزوزومها است از یکی از سه راه دیگر میشوند (شکل ۱۰-۱):
- موادی که از طریق پینوسیتوز فاز مایع یا اندوسیتوز با واسطه گیرنده [به سلول] وارد شدهاند، از غشای پلاسمایی عبور کرده و به اندوزوم اولیه، اندوزوم تأخیری، و در نهایت به لیزوزومها تبدیل میگردند، که در این فرآیند بهطور پیشروندهای اسیدی تر میشوند. اندوزوم اولیه نخستین بخش اسیدی است که با آن مواجه میشوند، درحالی که آنزیمهای پروتئولیتیک همضم قابل توجه را تنها در اندوزوم تأخیری آغاز میکنند؛ اندوزومهای تأخیری به لیزوزومها تکامل میکنند؛
- اندامکها و کمپلکسهای بزرگ پروتئینی پیر شده در فرآیندی به نام اتوفاژی (خودخواری) می توانند به لیزوزومها منتقل شوند. طی مکانیسمهایی که به خوبی شناخته نشدهاند، اندامکهای فرسوده توسط یک غشای دولایه مشتق از ER محصور می گردند؛ این غشا به شکل فزایندهای گسترش می یابد تا مجموعهای از ساختارها را در بر بگیرد و یک اتوفاگوزوم را تشکیل

دهد؛ این اتوفاگوزوم سپس با لیزوزومها ادغام می شود و در آنجا محتویاتش کاتابولیزه می شوند. علاوه بر تسهیل بازگردش اجزای پیر و ازکارافتاده سلولی، اتوفاژی در طی دوره محرومیت غذایی برای حفظ حیات سلول مورد استفاده قرار می گیرد. اهمیت اتوفاژی در زیست شناسی سلول، توسط یوشینوری اوزومی کشف شد؛ این دانشمند به دلیل اکتشافاتش درباره مکانیسم اتوفاژی در سال ۲۰۱۶ برنده جایزه نوبل شد. این موضوع با جزئیات بیشتر در فصل ۲ مورد بحث قرار می گیرد.

- فاگوسیتوز^۵ (بیگانهخواری) میکروارگانیسمها یا قطعات بـزرگ مـاتریکس یا باقیماندهها بـهطور اولیـه در فاگوسیتهای حرفهای (مـاکروفاژها و نـوتروفیلها) انجام میشود. مواد بلعیده میشوند تا یک فاگوزوم شکل دهند که در ادامه با یک لیزوزوم ادغام میشود.
- بروتنازومها نقش مهمى در تخريب پروتئينهاى سيتوزولى ایفا میکنند (شکل ۱۰–۱)؛ این پروتئینها عبارتند از: یروتئینهای تغییرشکل یافته یا بد تاخورده (وابسته به آنچه درون ER اتفاق می افتد) و نیز سایر پروتئین هایی که سطوح و نیمه عمرشان نیازمند تنظیم بسیار دقیق است (مثلاً عوامل رونویسی). بیشتر (اما نه همه) پروتئینهایی که مقصدشان تخریب در پروتئازوم است، بعد از افزوده شدن پروتئینی به نام بوبی کوئیتن عمدف گذاری می شوند. مولکولهای پلی یوبی کوئیتینه شده به صورت فزاینده تاخوردگیشان باز می شود و در فرآیندی قیف مانند وارد كمپلكس پليمرى پروتئازوم مىشوند؛ اين كمپلكس ساختاری استوانهای شکل است که دارای فعالیتهای پروتئازی متعدد و مختلفی میباشد که جایگاه فعال هریک به سیمت مرکز توخالی [استوانه] قرار گرفته است. پروتئازومها پروتئینها را به قطعات کوچکی (۶ تا ۱۲ اسید آمینه) هضم میکنند که این قطعات در ادامه می تواند بیشتر تجزیه شوند و به اسیدهای آمینه تشکیل دهندهشان تبدیل گردند و درنهایت بازیافت شده یا در زمینه مولکولهای کلاس I مجموعه اصلی سازگاری بافتی، بـه سـلولهای ایمنی ارائه شوند؛ این مجموعه جزء مهمی از سیستم نظارتی ایمنی میزبان می باشد.

6- ubiquitin

¹⁻ sarcoplasmic reticulum

⁴⁻ Yoshinoi

autophagosome

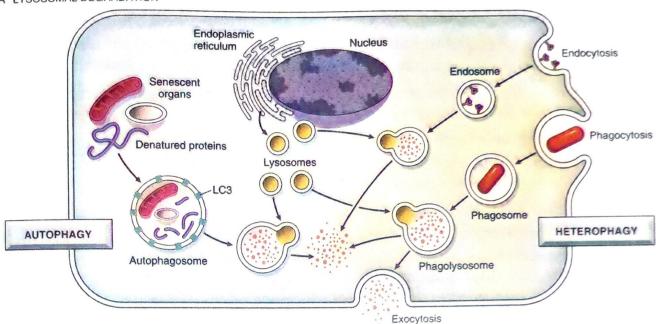
⁵⁻ phagocytosis

²⁻ autophagy

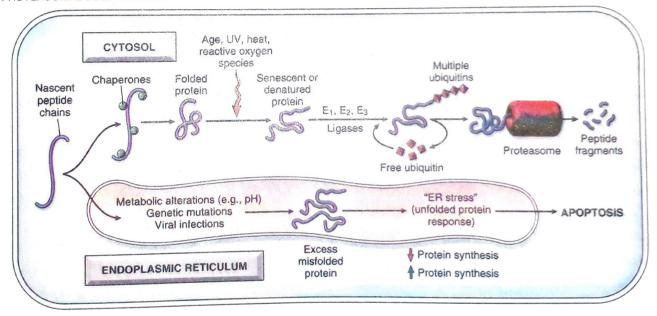
⁴⁻ Yoshinori Ohsumi

CURATIVE MEDICINE Telegram: >>> @khu_medical

A LYSOSOMAL DEGRADATION



B PROTEASOMAL DEGRADATION



شعکل ۱-۱۰ کاتابولیسم درونسلولی. (A) تخریب لیزوزومی. در هتروفاری (دگرخواری) (سمت راست)، لیزوزومها با اندوزومها یا فاگوزومها شعکل ۱-۱۰ دغام می شوند تا تخریب محتویات درون آنها را تسهیل کنند (شکل ۱-۱۸ را ببینید). محصولات نهایی ممکن است برای تغذیه به داخل سیتوزول رها شوند یا به فضای خارجسلولی تخلیه گردند (اگزوسیتوز). در اتوفاری (سمت چپ)، اندامکهای پیر یا پروتئینهای تغییر شکل یافته برای تغذیه به و تغییر شکل یافته برای تغریب به وسیله لیزوروم نشانه گذاری می شوند که این کار توسط محصور شدن آنها با یک غشای دولایه مشتق از ERکه توسط پروتئینهای LC3 (پروتئین مرتبط با میکروتوبول IB/IA و زنجیره سبک ۳) علامتگذاری شده است، انجام می پذیرد. عوامل ایجادکننده تنش در سلول مانند کمبود مواد غذایی یا برخی عفونتهای درونسلولی نیز می توانند مسیر اتوفاگوسیتی را فعال کنند. (B) تخریب پروتئینهای سیتوزولی موردنظر برای بازگردش (مثل عوامل رونویسی یا پروتئینهای تنظیمی)، پروتئینهای مسن، یا پروتئینهای تغییرماهیتیافته به دلیل فشارهای شیمیایی یا مکانیکی خارجی می توانند توسط مولکولهای متعدد یوبیکوئیتین نشانه گذاری شوند (از طریق فعالیت یوبیکوئیتین لیگازهای علی هیه و و شیمیای یا مکانیکی خارجی می توریب توسط پروتئازومها علامتگذاری می کند؛ پروتئیزهای بد تاخورده درون SP موجب آغاز یک پاسخ حفاظتی پروتئین تانخورده می شود که این پاسخ خود کوچک تجزیه می کنند. سطوح بالای پروتئین است اما به طور اختصاصی پروتئینهای چاپرون را افزایش می دهد؛ پروتئین تانخورده می شود که این پاسخ خود شروتئین را تسهیل کنند. اگر این مکانیسم برای مقابله با سطوح پروتئینهای چاپرون را افزایش می دهد؛ پروتئین را تسهیل کنند. اگر در مقابله با سطوح پروتئینهای بد تاخورده ناکافی باشد، آپوپتوز القا می شود.

متابولیسم سلولی و عملکرد میتوکندریایی

میتوکندریها از پروکاریوتهای اجدادی تکامل یافتهاند که حدود ۱/۵ میلیاد سال پیش توسط یوکاریوتهای اولیه بلعیده شدهاند. منشأ میتوکندریها توضیح می دهد که چرا آنها ژنوم DANی خود را دارند (DNAی حلقوی و حدود ۱٪ کل ANی سلولی که حدود ۱٪ کل پروتئینهای که حدود ۱٪ کل پروتئینهای دخیل در فسفریلاسیون اکسید اتیو را رمزگذاری می کند. اگرچه ژنوم میتوکندریها کوچک است، اما با این اوصاف میتوکندریها قادرند تمامی مراحل همانندسازی DNA، رونویسی، و ترجمه را نجام دهند. نکته جالب توجه اینکه سازوکار میتوکندریها مشابه باکتریهای امروزی است؛ به عنوان نمونه میتوکندریها سنتز پروتئین را با ۱۸- فرمیل متیونین آغاز می کنند و نسبت به پروتئین را با ۱۸- فرمیل متیونین آغاز می کنند و نسبت به آنتی بیوتیکهای ضد باکتریایی حساس هستند.

میتوکندریها پویا هستند و به طور مداوم دچار انشقاق و ادغام با سایر میتوکندریها می شوند؛ به این ترتیب میتوکندریها می توانند به شکلی منظم تجدید شوند تا تغییرات مخربی را که ممکن است به دلیل اختلالات ژنتیکی یا آسیب رادیکال آزاد اکسیژن ایجاد شوند، از خود دفع کنند. میتوکندریها به سرعت دچار بازگردش می شوند به طوری که تخمین زده می شود نیمه عمرشان بین ۱ تا ۱۰ روز متغیر باشد؛ این نیمه عمر به نوع بافت، وضعیت تغذیهای، نیازهای متابولیک، و آسیب پیش آمده بستگی دارد. از آنجایی که تخمک بخش عظیمی از اندامکهای سیتوپلاسمی را به سلول تخم بارور شده منتقل می کند، سیتوپلاسمی را به سلول تخم بارور شده منتقل می کند، این وجود، به دلیل اینکه محتوای پروتئینی میتوکندریایی مشتق این وجود، به دلیل اینکه محتوای پروتئینی میتوکندریایی مشتق رونویسی ژنتیکی هر دو منشأ هستهای و میتوکندریایی مشتق می شود، اختلالات میتوکندریایی ممکن است وراثت وابسته به می شود، اختلالات میتوکندریایی ممکن است وراثت وابسته به

میتوکندریها سازوکار آنزیمی لازم برای فسفریلاسیون اکسیداتیو را فراهم میکنند (و به این ترتیب امکان تولید کارآمد انرژی از سوبستراهای گلوکز و اسید چرب را فراهم میکنند). همچنین میتوکندریها نقشی مرکزی در متابولیسم آنابولیک و تنظیم مرگ برنامهریزی شده سلول (که «آپوپتوز» نیز خوانده میشود) دارند (شکل ۱۱-۱۱).

تـولید انـرژی. هـر مـیتوکندری دارای دو غشـای مـجزا و تخصصیافته است. غشای داخـلی حـاوی آنـزیمهای زنـجیره تنفسی است و به صورت کریستاها (تیغهها) تا خورده است. این غشا فضای ماتریکس مرکزی را در بر میگیرد که جایگاه تودهای از برخی آنزیمهای مـتابولیک مانند آنـزیمهای چـرخـه اسـید سیتریک است. بیرون از غشای داخلی، فضای بینغشایی قرار

دارد که جایگاه سنتز ATP است و به نوبه خود توسط غشای خارجی احاطه شده است. بر روی غشای خارجی پروتئینهای پورین ۲ قرار گرفتهاند که کانالهای آبی نفوذپذیر به مولکولهای کوچک (کمتر از ۵۰۰۰ دالتون) را شکل میدهند. مولکولهای بزرگتر (و حتی برخی از گونههای کوچکتر قطبی) نیازمند ناقلهای اختصاصی هستند.

منبع اصلی انرژی موردنیاز برای به حرکت درآوردن تمام عملکردهای پایه سلولی از متابولیسم اکسیداتیو مشتق می شود. میتوکندریها سوبستراها را به CO_2 اکسید می کنند و در فرآیندی الکترونهای پرانرژی را از مولکول مبدأ (مثلاً گلوکز) به اکسیژن مولکولی منتقل می کنند تا به آب تبدیل شود. اکسیداسیون متابولیتهای مختلف پمپهای یون هیدروژن (پروتون) را به حرکت درمی آورد که این پمپها یونهای H^+ را از ماتریکس مرکزی به درون فضای بین غشایی منتقل می کنند. همزمان با جسریان بازگشت ایس غشایی منتقل می کنند. همزمان با الکتروشیمیایی شان، انرژی رها شده برای سنتز ATP مورد استفاده قرار می گیرد.

به این نکته باید توجه شود که زنجیره انتقال الکترون الزاماً نیازمند جفت شدن با تولید ATP نمیباشد. بنابراین یک پروتئین غشای داخلی به نام ترموژنین (یا I-PUP پروتئین غیرجفتکننده ۱) که در چربی قهوهای به وفور یافت میشود، یک ناقل پروتون است که میتواند شیب پروتونی را به شکل گرما تلف کند (با جداسازی آن از فسفریلاسیون اکسیداتیو) (گرمازایی بدون لرزیدن). به عنوان یک محصول جانبی طبیعی (هرچند معمولاً به میزان اندک) از اکسیداسیون سوبسترا و انتقال الکترون، میتوکندریها همچنین منبع مهمی از گونههای واکنشگر اکسیژن (مانند رادیکالهای آزاد اکسیژن، پراکسید هیدروژن) به حساب میآیند. مهم اینکه هیپوکسی، آسیب هیدروژن) به حساب میآیند. مهم اینکه هیپوکسی، آسیب سمی، یا حتی پیرشدن میتوکندریایی میتوانند منجر به افزایش سمی، یا حتی پیرشدن میتوکندریایی میتوانند منجر به افزایش قابل توجهی در سطوح استرس اکسیداتیو درون سلولی بشوند.

متابولیسم بینابینی. فسفریلاسیون اکسیداتیو خالص به وفور ATP تولید می کند، اما گلوکز را نیز «می سوزاند» و به CO_2 و $\mathrm{H}_2\mathrm{O}$ تبدیل می کند و به این ترتیب هیچ گروه عاملی کربنی را برای استفاده به عنوان واحدهای ساختاری در لیپیدها و پروتئینها باقی نمی گذارد. به همین دلیل، سلولهایی که به سرعت در حال رشد هستند (چه خوش خیم و چه بدخیم) برداشت گلوکز و گلوتامین را افزایش می دهند و تولید ATP شان به ازای هر مولکول گوکز را کاهش می دهند (تشکیل اسید

²⁻ porin proteins

^{1 -} cristae

³⁻ thermogenin

شکل ۱۱-۱۱ تفشرهای میتوکندری ها. میتوکندری ها در کنار تولید کارآمد ATP از سویستراهای کربوهیدرات و اسید چرب، نقش مهمی در متابولیسم پینایینی ایفا میکنند؛ میتوکندری ها به عنوان منبع مولکول های مورد استفاده در سنتز لیپیدها و پروتئین ها ایفای نقش میکنند و همچنین نقشی مرکزی در تصمیمات حیات و مرگ مطول دارند.

لاکتیک در حضور اکسیژن کافی)، پدیدهای که اثر واربرگ (یا گلیکولیز هوازی) تامیده میشود هم گلوکز و هم گلوتامین گرومهای عاملی کربنی را فراهم میآورند که چرخه اسید تری کربوکسیلیک (TCA) میتوکندریایی را آغاز می کنند اما نرکیبات حد واسط به جای استفاده شدن برای ساخت الیبدها، اسیدهای نوکلئیک، و پروتئینها «چرخش برای ساخت لیبدها، اسیدهای نوکلئیک، و پروتئینها «چرخش می کننده، بنابراین طبق وضعیت رشدی سلول، متابولیسم میتوکندریایی میتواند برای بقای سلولی یا رشد سلولی تعدیل گردد در نهایت عوامل رشد ذخایر مواد مغذی، در دسترس بودن اکسیژن، و حسگرها و مسیرهای پیامرسانی درون سلولی که به این عوامل بیرونی پایخ می دهند، این تصمیمات متابولیک را کنترل می کنند.

مرگ طول میتوکندری ها همانند ضربالمثل دکتر چکیل و اقای هاید" می مانند از یک رو میتوکندری ها یا تبولید ATP کارخانه های تولید انرژی هستند که به سلول ها اجازه یقا می دهند و از سوی دیگر، وقتی سلول ها یا محرک های مضری که نمی تبوانند یا آنها سازگار شوند رویه رو می گردند، میتوکندری ها در به پیش راندن مرگ سلول مشارکت می کنند نقش میتوکندری ها در دو شکل اساسی مرگ سلول یعنی نکروز و آپویتوز در فصل ۲

مورد بحث قرار گرفته است. علاوه بر فراهیم آوردن ATP و متابولیتهایی که اکثر فعالیتهای سلولی را امکان پذیر می کنند، میتوکندری ها همچنین تعادل بین بقا و مرگ سلول را نیز تنظیم می کنند.

فعالسازي سلولي

در موجودات زنده پرسلولی ارتباطات سلول موضوعی حیاتی است. در بنیادی ترین سطح پیامهای خارجسلولی تعیین می کنند که یک سلول زنده بماند یا بمیرد، خاموش باقی بماند، یا برای انجام کار به خصوصی تحریک شود. پیامرسانی داخل سلولی در این موارد حائز اهمیت است: رویان در حال تکوین، حفظ سازماندهی بافت، اطمینان یافتن از اینکه بافتها به تهدیدهای مختلف ازجمله آسیب موضعی بافتی یا یک عفونت سیستمیک

¹⁻ Warburg effect

²⁻ proverbial Dr. Jekyll and Mr. Hyde

اشاره به شخصیت اصلی داستان «مورد عجیب دکتر چکیل و آقای هاید» نوشته روبرت لویس استولسون دارد و مقصود فردی است که شخصیتش بین دو حالت حوب و به نوسان میکند می

گیرنده های د اخل سلولی شامل عوامل رونویسی هستند که به وسیله لیگاندهای محلول در چربی فعال می شوند؛ این لیگاندها به سادگی از غشای پلاسمایی عبور میکنند. به عنوان نمونه می توان به ویتامین D و هورمونهای استروئیدی اشاره کرد که گیرندههای هورمونی هستهای را فعال می کنند. در موقعیتهای دیگر، یک لیگاند پیامرسان کوچک و/یا غیرقطبی میتواند به داخل سلولهای مجاور منتشر شود. نمونه آن نیتریک اکسید (NO) است که [با انتشار] از خلال سلولهای اندوتلیومی میتواند فشار داخل عروقی را تنظیم کند. NO توسط یک سلول اندوتلیال فعال شده تولید می شود و سپس به داخل سلولهای صاف عضلانی عروقی مجاور منتشر می گردد؛ در أنحا گوانیل سیکلاز را فعال میکند که موجب تولید GMP حلقوی می شود. GMP حلقوی یک پیامرسان ثانویه درون سلولی است که موجب شل شدن عضله صاف مي گردد.

• گیرندههای سطح سلول عموماً پروتئینهایی تراغشایی با دومنهای خارجسلولی هستند که به لیگاندهای فعال کننده متصل مي شوند. براساس [نوع] گيرنده اتصال ليگاند ممكن است موجب یکی از این اتفاقات بشود: (۱) بازکردن کانالهای یونی (معمولاً در سیناپس بین سلولهای با قابلت تحریک الکتریکی)، (۲) فعال کردن یک پروتئین تنظیمی متصل شونده به GTP مرتبط (پروتئین G)، ($^{(7)}$ فعال کردن یک آنزیم مرتبط یا درونزا که اغلب یک تیروزین کیناز است، (۴) آغاز یک واقعه پروتئولیزی یا ایجاد تغییر در اتصال یا پایداری پروتئین که موجب فعال شدن یک عامل رونویسی تأخیری می گردد. فعالیتهای (۲) و (۳) با مسیرهای پیامرسانی عامل رشد در ارتباط هستند که موجب به پیش رفتن تکثیر سلولی می شود، در حالی که فعالیت (۴) جنبه مشترک مسیرهای متعددی (مثل Notch، Wnt، و Hedgehog) است که تکامل طبیعی را تنظیم میکنند. این مطلب قابل درک است که در اختلالات تکاملی و سرطانها، پیامهای هدایت شده توسط گیرندههای سطحی سلول اغلب دچار بههمریختگی شدهاند.

مسيرهاي هدايت پيام

اتصال یک لیگاند به گیرنده سطحی سلول با واسطه القای تجمع گیرنده (۱رتباط متقاطع گیرنده (1 + 1)) یا سایر تغییرات صورتبندی موجب پیامرسانی می شود (شکل (1 + 1)). مضمون مشترک این مطلب این است که تمام این آشفتگیها باعث بروز تغییری در وضعیت فیزیکی دومن داخل سلولی گیرنده می شوند که خود در

ادامه باعث آغاز وقایع بیوشیمیایی دیگری میشود که منجر به هدایت پیام میگردد.

گیرندههای سلولی براساس سازوکارهای پیامرسانی که به کار میگیرند و مسیرهای بیوشیمیایی داخلسلولی که فعال میکنند، در چند نوع مختلف دسته بندی می شوند (شکل ۱۲–۱). پیامرسانی گیرنده اغلب منجر به شکلگیری یا تغییر مواد حد واسط بیوشیمیایی و/یا فعال شدن آنزیمها می گردد و در نهایت موجب تولید عوامل رونویسی فعال می شود که به هسته وارد می شوند و بیان ژن را دستخوش تغییر میکنند:

- و گیرنده های مرتبط با فعالیت کیناز. فسفریلاسیون در پایین دست یک مسیر معمول هدایت پیام است. تغییرات هندسی گیرنده می تواند موجب تحریک فعالیت گیرنده داخلی پروتئین کیناز ایس کینازهای داخل سلولی به کار گرفته شده گردد. این کینازها ریشههای فسفات باردار را به مولکولهای هدف اضافه می کنند تیروزین کینازها ریشههای تیروزین به خصوصی را فسفریله می کنند، درحالی که سرین اترئونین کینازها ، فسفات را به کینازها سوبستراهای لیپیدی را فسفریله می کنند. و لیپید کینازها سوبستراهای لیپیدی را فسفریله می کنند. برای هر رخداد فسفریلاسیون یک فسفاتاز تنظیمی متقابل بالقوه وجود دارد، آنزیمی که می تواند ریشه فسفات را حذف کند و به این ترتیب پیامرسانی را تغییر دهد؛ معمولاً فسفاتازها نقشی مهاری در هدایت پیام بازی می کنند.
- تیروزین کینازهای گیرنده (RTKs) پروتئینهای غشایی اینتگرال هستند (مثل گیرندههای انسولین، عامل رشد اپیدرمی، و عامل رشد مشتق از پلاکت [PDGF])؛ اتصال متقاطع القا شده توسط لیگاند، دومنهای داخلی تیروزین کیناز را که در دُمهای سیتوپلاسمی تیروزین کینازها قرار گرفتهاند را فعال میکند.
- چندین نوع از گیرنده ها فعالیت کاتالیزی داخلی ندارند (مثل گیرنده های سیتوکین، و گیرنده های سیتوکین، و اینتگرین ها). برای این نوع گیرنده ها یک پروتئین درون سلولی مجزا (که تحت عنوان تیروزین کیناز غیرگیرنده شیاخته می شود)، بعد از اتصال لیگاند، با گیرنده ها برهم کنش می کند و جایگاه های اختصاصی موجود بر روی گیرنده یا سایر پروتئین ها را فسفریله می کند. هومولوگ (همسان) سلولی پروتئین تغییر شکل دهنده روس سارکوما

2- protein kinase

¹⁻ receptor crosslinking

³⁻ tyrosine kinases 4- serine/threonine kinases

⁵⁻ lipid kinases

ویروس '، به نام SRC، یک نمونه ابتدایی از خانواده مهمی از چنین تیروزین کینازهای غیر گیرندهای است (کینازهای خانواده SRC الای مناطق عاملکردی منحصربه فردی به نام دومن های Src مومولوری (SH) است؛ دومن های SH2 معمولاً به گیرندههایی متصل می شوند که توسط کیناز دیگری فسفریفله شدهاند و امکان تجمع أنزيمهاي متعدد را فراهم مي أورند؛ درحالي كه دومنهای SH3 واسطه برهمکنشهای پروتئین ـ پروتئین هستند که اغلب در بر گیرنده دومنهای غنی از پرولین

• گرنده های جفت شده با G-بروتئین پلی پیتیدهایی هستند که مشخصه أنها هفت بار عبور از غشاى يلاسمايي است (تحت عناوین گیرندههای تراغشایی هفت باره یا مار مانند نیز شناخته می شوند)؛ بیش از ۱۵۰۰ نوع از چنین گیرندههایی شناسایی شدهاند. پس از اتصال لیگاند، گیرنده با یک پروتئین متصل شونده به گوانوزین تری فسفات (GTP) (G- بروتئين) ارتباط برقرار مي كند. اين G-پروتئین ها در حالت پایه دارای گوانوزین دی فسفات (GDP) می باشند؛ برهم کنش با یک کمپلکس گیرنده ـ لیگاند با تغيير يافتن GDP به GTP موجب فعال شدن G- يروتئين مى شود. ييامر سانى فرودست معمولاً شامل توليد CAMP و اینوزیتول ۵٬۴٬۱ - تری فسفات (IP3) می شود که مورد اخیر موجب رها شدن کلسیم از ER می گردد.

گیرنده های هسته ای. لیگاندهای محلول در چربی می توانند به درون سلولها انتشار یابند و در آنجا برای شکل دادن کمیلکس گیرنده ـ لیگاند با پروتئینهای درون سلولی برهم کنش کنند؛ این کمپلکس مستقیماً به DNAی هستهای متصلی میگردد و نتیجه می تواند فعال سازی یا سركوب رونويسي ژن باشد.

· ایر گروههای گیرندهها. نشان داده شده است که سایر گیرندهها (که اساساً برای تکامل رویانی و تعیین سرنوشت سلول مهم شناخته شدهاند) در عملکردهای سلولهای بالغ به خصوص در سیستم ایمنی مشارکت میکنند. این مسیرها برای هدایت پیامها بیش از آنکه به فعالیتهای آنزیمی وابسته باشند به برهم کنشهای پروتئین: پروتئین متکی هستند، و این امر ممکن است به آنها اجازه کنترل بسیار دقیق را بدهد

 پروتئینهای گیرنده خانواده Notch؛ اتصال لیگاند به گیرندههای Notch موجب برش پروتئولیزی گیرنده و سپس جابهجایی دومن سیتوپلاسمی (Notch درون سلولی) به هسته برای تشکیل کمپلکس

رونویسی می شود.

لیگاندهای پروتئین Wnt از طریق مسیری عمل میکنند که حاوی گیرندههای تراغشایی خانواده که سطوح داخل سلولی eta- کاتنین را تنظیم Frizzled می کنند، می باشند. در نبود Wnt، β- کاتنین برای تخريب پروتئازومي هدايت شده توسط يوبي كوئيتين، علامتگذاری می شود. اتصال Wnt به Frizzled (و سایر گیرندههای کمکی) پروتئینهای دیگری را فرا مے خواند کے موجب برهم خوردن کمپلکس علامتگذاری تخریب میشوند. این اتفاق au- کاتنین را پایدار میسازد و به آن اجازه میدهد تا به هسته نقل مکان کرده و کمپلکس رونویسی را شکل دهد.

پروتئینها، پیوستگاه ۱ها، و گرههای تنظیمی بيامرساني

نگاه سنتی خطی به پیامرسانی بسیار سادهانگارانه است؛ اینکه فعال شدن گیرنده موجب تحریک توالی مرتبی از مواد حد واسط پیوشیمیایی میشود که در نهایت منجر به بروز تغییراتی در بیان ژن و پاسخ زیستشناختی موردنظر میشود. در عوض به شکل فزایندهای آشکار شده است که هر پیام آغازینی منجر به اثرات اولیه و ثانویه متعددی می شود که هر یک از آنها با درجات متفاوتی در پیامد نهایی شریک است. این موضوع در مورد مسیرهای پیامرسانی تا حدودی صحیح است که آنها به فعالیتهای آنزیمیای وابسته هستند که معمولاً شبکهای از پلی پیتیدها با برهم کنشهای پیچیده را دستخوش تغییر می کنند. به عنوان مثال فسفریلاسیون هر پروتئین مورد نظری به آن اجازه میدهد تا با گروهی دیگر از مولکولها ارتباط برقرار کند و منجر به اثرات متعددی بشود، از جمله:

- فعالسازی (یا غیرفعالسازی) آنزیم
- تمرکز هستهای (یا سیتوپلاسمی) عوامل رونویسی (ادامه را ببینید)
 - فعالسازی (یا غیرفعالسازی) عامل رونویسی
 - پلیمریزه شدن (یا دپلیمریزه شدن) اکتین
 - تخریب (یا پایدارسازی) پروتئین
 - فعال سازی حلقه های پسخوراند مهاری (یا تحریکی)

پروتئین های سازگارکننده ^۴ در سازماندهی مسیرهای پیامرسانی درون سلولی نقشی کلیدی بازی میکنند. این

2- hubs

¹⁻ Rous sarcoma virus

³⁻ nodes

⁴⁻ adaptor proteins

پروتئینها به عنوان اتصالات مولکولیای عمل میکنند که آنزیمهای متفاوت را به صورت فیزیکی به هم متصل مینمایند و موجب تقویت همگذاری کمپلکسها میشوند؛ سازگارکنندهها می سوند؛ سازگارکنندههای میتواند پروتئینهای اینتگرال غشایی یا پروتئینهای سیتوزولی باشند. یک سازگارکننده معمول ممکن است حاوی تعداد اندکی دومن اختصاصی (مثلاً SH2 یا SH3) باشد که برهمکنشهای پروتئین ـ پروتئین را واسطه گری میکنند. سازگارکنندهها با تحت تأثیر قرار دادن پروتئینهایی که به کمپلکسهای پیامرسانی فراخوانده شدهاند، میتوانند موجب بروز وقایع پیامرسانی فرودست شوند.

در قیاس با شبکههای کامپیوتری، کمپلکسهای پروتئین ـ پروتئین را می توان به عنوان گرهها (Anode) و وقایع بیوشیمیاییای که از این گرهها خارج می شوند یا به آنها وارد می شوند را به عنوان پیوستگاهها (Ahub) در نظر گرفت. پس به هدایت پیام می توان به عنوان نوعی از پدیدههای شبکهای نگاه کرد؛ درک این پیچیدگی رده بالاتر، قلمرو زست شناسی سیستمها کرد؛ درک این پیچیدگی رده بالاتر، قلمرو زست شناسی سیستمها است که شامل «اتحاد» زیست شناسی و کامپیوتر می شود.

عوامل رونويسي

بیشتر مسیرهای هدایت پیام در نهایت با تغییر دادن رونویسی ژن از طریق فعالسازی عوامل رونویسی و متمرکزکردن آنها در هسته، عملکرد سلولی را تحت تأثیر قرار میدهند. تغییرات صورتبندی عوامل رونویسی (مثلاً به دنبال فسفریلاسیون) می تواند به آنها اجازه دهد تا به داخل هسته نقل مکان کنند یا بتوانند جایگاههای اختصاصی DNA یا اتصال پروتئین را در معرض قرار دهند. عوامل رونویسی ممکن است بیان مجموعه نسبتاً محدودی از ژنها را به حرکت در آورند و یا ممکن است اثرات بسیار گستردهتری بر روی بیان ژن داشته باشند. از میان عوامل رونویسیای که بیان ژنهای موردنیاز برای رشد را تنظیم می کنند می توان به MYC و JUN اشاره کرد درحالی که عامل رونویسیای که اَغازگر بیان ژنهای متوقفکننده رشد است p53 نام دارد. عوامل رونویسی دارای طراحی واحددار هستند و اغلب شامل دومنهایی هستند که به DNA متصل میشوند و برخی دیگر با سایر پروتئینها برهمکنش میکنند، مثل اجزای کمپلکس RNA پلیمراز که برای رونویسی موردنیازند.

و دومنهای اتصالی به DNA اجازه اتصال اختصاصی به توالیهای کوتاه DNA را فراهم میکنند. با وجود اینکه برخی جایگاههای اتصالی عامل رونویسی در [توالیهای] آغازگرها در نزدیکی محلی که رونویسی آغاز میشود یافت میگردند، اینک معلوم گشته است که بیشتر عوامل رونویسی به شکلی گسترده در سرتاسر ژنوم متصل گشتهاند

ازجمله به عناصر تنظیمی با برد بلند مانند [توالیهای] تقویتکنندهها. تقویتکنندهها با حلقه زدن و برگشتن به سمت آغازگرهای ژن عمل میکنند و بنابراین از نظر فضایی در نزدیکی ژنهایی که قرار است تنظیم کنند قرار میگیرند، با وجود اینکه از نظر شرایط توالی ژنومی ممکن است دور از یکدیگر باشند. این یافتهها اهمیت سازماندهی کروماتین در تنظیم بیان ژن (چه طبیعی و چه پاتولوژیک) را پررنگتر میکند.

یک عامل رونویسی برای القای رونویسی باید دارای دومنهای برهمکنش پروتئین: پروتئین نیز باشد که بهطور مستقیم یا غیرمستقیم موجب فراخوانی آنزیمهای تغییردهنده هیستون، کمپلکسهای تغییرشکل دهنده کروماتین، و (از همه مهمتر) RNA پلیمراز میشود؛ RNA پلیمراز کمپلکس آنزیمی چند پروتئینی بزرگی است که مسئول سنتز RNA است.

عوامل رشيد و گيرندهها

یک نقش اصلی عوامل رشد تحریک فعالیت پروتثینهایی است که برای بقای سلول، رشد، و تقسیم آن موردنیاز هستند. فعالیت عامل رشد با واسطه اتصالش به گیرندههای اختصاصی و در نهایت تحت تأثیر قرار دادن بیان ژنهایی انجام میشود که می توانند:

- ورود سلولها به چرخه سلولی را جلو بیاندازند.
- موانع موجود بر سر پیشرفت چرخه سلولی را کاهش دهند (و بنابراین همانندسازی را به پیش ببرند).
 - مابع أپوپتوز شوند.
- بیوسنتز اجزای سلولی (اسیدهای نوکلئیک، پروتئینها، لیپیدها، کربوهیدراتها) موردنیاز سلول مادری برای تبدیل شدن به دو سلول دختری را تقویت کنند.

اگرچه برخی از عوامل رشد پروتئینهایی هستند که «تنها» تکثیر و ایا بقای سلول را تحریک میکنند، اما یادآوری این نکته مهم است که آنها می توانند مجموعه فعالیتهای دیگری را نیز به حرکت درآورند ازجمله مهاجرت، تمایز، و ظرفیت سنتزی. برخی از عوامل رشد مهم مرتبط با بازتولید و ترمیم بافتی در جدول ۱-۱ فهرست شدهاند و در فصل ۳ بیشتر مورد بحث قرار گرفتهاند.

عوامل رشد می توانند در تکثیر سلولها در وضعیت پایه و نیز بعد از آسیب ه نگامی که باید سلولهایی که به طور برگشتناپذیری آسیب دیدهاند جایگزین شوند، مداخله کنند.

معول ۱-۱ عوامل رشد دخیل در بازتولید و ترمیم

ما المواقل وسد وحيل در	ي ١ ١٠٠٠ كورمل رصد دعيل در وروييد و توبيم		
عامل رشد	منابع	عملكردها	
	ماکروفاژهای فعال، غدد بزاقی،	محرک میتوز در کراتینوسیتها و فیبروبلاستها؛ مهاجرت کراتینوسیت را	
عس رست پی ترجی (۱۳۰۰)	کراتینوسیتها و بسیاری دیگر از	تحریک میکند؛ شکلگیری بافت گرانولاسیون را تحریک میکند	
	سلولها		
	ماكروفارهاى فسعال،	تکثیر هپاتوسیتها و بسیاری دیگر از سلولهای اپی تلیومی را تحریک	
(TGF-a)	کراتینوسیتها، و بسیاری دیگر از	میکند	
	انواع سلولی	تکثیر هپاتوسیتها و سایر سلولهای اپی تلیومی را تقویت میکند؛	
	ف پېروبلاستها، سلولهای	تحرک سلول را افزایش می دهد	
(عامل پراکندگی)	استرومایی در کبد، سلولهای	تحرك سنول را افرايس مى	
	اندوتليومي	المالية	
عامل رشد اندوتليومي عروقي	سلولهای مزانشیمی	تکثیر سلولهای اندوتلیومی را تحریک میکند؛ نفوذپذیری عروقی را	
(VEGF)		افزایش میدهد	
عامل رشد مشتق از پلاکت	پلاکتها، ماکروفاژها، سلولهای	نقش کموتاکتیک برای نوتروفیلها، ماکروفاژها، فیبروبلاستها، و	
(PDGF)	اندو تلیومی، سلولهای عضله	سلولهای عضله صاف دارد؛ تکثیر فیبربلاستها، سلولهای اندو تلیومی	
	صاف، كراتينوسيتها	و سایر سلول ها را فعال و تحریک می کند؛ سنتز پروتئین ECM را	
		تحریک میکند	
عوامل رشد فيبروبالاست (FGFs)،	ماكروفاژها، ماست سلها،	دارای نقش کموتاکتیک و محرک میتوز برای فیبروبلاستها؛ رگزایی	
شامل اسیدی (FGF-1) و بازی	سلولهای اندو تلیومی، و بسیاری	(آنزیوژنز) و سنتز پروتئین ECM را تحریک میکند	
	دیگر از انواع سلولی		
	پلاکتها، لنفوسیتهای T،	دارای نقش کموتاکتیک برای لکوسیتها و فیبروبلاستها؛ سنتز پروتئین	
(TGF-β)	ما کروفاژها، سلولهای اندو تلیومی،	ECM را تحریک میکند؛ التهاب حاد را سرکوب میکند	
(1G1 p)	کراتینوسیتها، سلولهای عضله		
	صاف، فيبروبلاستها		
عامل رشد كراتينوسيت (KGF)	Committee of the Commit	مهاجرت، تکثیر و تمایز کراتینوسیت را تحریک میکند	
	فيبروبادست		
(مثل FGF-7)			
ECM، غشای خارج سلولی			

تکثیر بدون کنترل زمانی رخ می دهد که فعالیت عامل رشد بی نظم شده است یا مسیرهای پیامرسانی عامل رشد به گونهای تغییر یافتهاند که همواره فعال باشند. بنابراین بسیاری از ژنهای مسیر عامل رشد بروتو انکوژنها هستند، و جهشهای ایجادکننده عملکرد در این ژنها می تواند آنها را به انکوژنها بدل کند که ظرفیت به پیش راندن تکثیر سلولی بی قیدوبند و شکل دادن تومور را دارا می باشند. بحث پیشرو به طور خلاصه به بررسی عوامل رشد منتخبی می پردازد که در فعالیتهای مهم تکثیری ترمیم و بازتولید بافت دخیل هستند؛ با ایمان به اثرات تکثیری آنها که همچنین می توانند موجب توموروژنز آشوند. اگرچه عوامل رشد توصیف شده در اینجا همگی گیرندههایی را شامل می شوند که دارای فعالیت کیناز درونی هستند، سایر عوامل رشد ممکن است از طریق هر یک از مسیرهای متفاوت نشان داده شده در شکل ۱۲-۱ پیامرسانی کنند.

عامل رشد ابی درمی و عامل رشد تغییر شکل دهنده - * . هر دوی ایس عوامل به خانواده EGF تعلق دارند و به گیرنده های یکسانی متصل می شوند؛ این امر فعالیت های زیست شناختی مشترک آنها را توجیه می کند. EGF و * توسط ماکروفاژها و طیفی از سلول های اپی تلیومی تولید می شوند و برای هپاتوسیت ها، فیبروبالاست ها، و دسته ای از سلول های اپی تلیومی محرک میتوز (میتوژن $^{(*)}$ هستند. «خانواه گیرنده $^{(*)}$ شامل چهار گیرنده غشایی با فعالیت تیروزین کیناز ذاتی است؛ EGFR1 بهترین عضو فعالیت تیروزین کیناز ذاتی است؛ EGFR1 بهترین عضو شناخته شده این خانواده است که به نام ERB-B1 یا ساده تر

¹⁻ protooncogenes

²⁻ tumorigenesis

³⁻ epidemal growth factor

⁴⁻ transforming growth factor -α

⁵⁻ mitogenic

EGFR نیز شناخته می شود. جهشها و ایا تقویت EGFR به و فور در برخی از سرطانها رخ می دهند، از جمله سرطانهای ریه، سروگردن، پستان، و مغز. گیرنده ERBB2 سرطانهای در زیرگروهی از ایت عنوان HER2 نیز شناخته می شود) در زیرگروهی از سرطانهای پستان بیش از حد بیان می شود. بسیاری از این گیرنده ها برای درمان بدخیمی ها به شکلی موفقیت آمیز توسط آنتی بادی ها و آنتاگونیستهای کوچک مولکول هدف گیری شده اند.

-

عامل رشد هپاتوسیت . عامل رشد هپاتوسیت (HGF؛ تحت عنوان پراکندگی ٔ نیز شناخته می شود) دارای اثر تحریککنندگی میتوز بر روی هپاتوسیتها و بیشتر سلولهای اپی تلیومی است. HGF در طی دوره تکامل رویانی به عنوان یک مورفوژن (ریختزا) عمل می کند (الگوی تمایز بافتی از تحت تأثیر قرار میدهد)، مهاجرت سلولی را به پیش میراند (از این رو به عنوان عامل پراکندگی خوانده می شود)، و بقای هپاتوسیت را افزایش می دهد. HGF توسط اين سلولها توليد مي شود: فيبروبالاستها، بیشتر سلولهای مزانشیمی، سلولهای اندوتلیومی و سلول های غیرهیاتوسیت کید. HGF یه صورت یک پیش ساز غیرفعال (pro-HGF) سنتز می شود که توسط سرین پروتئازهای رها شده در محل آسیب به صورت پروتئولیز فعال می گردد. MET گیرنده HGF است و دارای فعالیت تیروزین کیناز ذاتی میباشد. در تومورها و به خصوص در پاییلاری کارسینوماهای کلیه و تیروئید، MET غالباً جهش يافته يا بيش از حد بيان مى شود. درنتیجه مهارکنندههای MET به عنوان درمانهای سرطان مورد ارزیابی قرار گرفتهاند.

عامل رشد مشتق از بلاکت با PDGF خانواده ای از پروتئینها عامل رشد مشتق از بلاکت با PDGF خانواده ای از پروتئینها است که با یکدیگر ارتباط نزدیکی دارند و هریک از آتنها از دو زنجیره تشکیل یافته است (که با جفت حروف مورد اشاره قرار میگیرند). سه اینزوفرم PDGF (AA، AA) PDGF و PDGF-CC و معال هستند، در حالی که PDGF-DD باید با برش پروتئولیزی فعال شوند. PDGF-DD در گرانولهای پلاکتی ذخیره میشود و در هنگام فعال شدن پلاکت رها میشود. هرچند که PDGF در ابتدا از پلاکت رها میشود. هرچند که PDGF در ابتدا از پلاکت است)، اما توسط بسیاری دیگر از سلولها از جمله ماکروفاژهای فعال شده، سلولهای اندوتلیومی، سلولهای ماکروفاژهای فعال شده، سلولهای اندوتلیومی، سلولهای ایزوفرمهای PDGF اثرات خود را با اتصال به دو گیرنده سطحی سلول (PDGFRαβ) اعمال میکنند، که هر دوی

این گیرندهها دارای فعالیت ذاتی تیروزین کینازی هستند. PDGF مـوجب القـای تکـثیر فـیبروبلاست، سـلول اندوتلیومی، و سلول عضله صاف و سنتز ماتریکس میگردد و برای این سلولها (و سلولهای التهابی) کـموتاکتیک است و به این ترتیب سلولها را به مناطق التهاب و آسیب بافتی فرامیخواند.

عامل رشد اندوتليومي عروقي على عوامل رشد اندوتليومي عروقي VEGF-A,-B,-C,-D) (VEGFs) و PIGF رشد حفتی () خانوادهای از پروتئینهای هومودیمری هستند. عموماً VEGF-A كه به اختصار VEGF خوانده می شود، عامل اصلی مسئول آنزیو ژنز ۸ یعنی تکوین عروق خونی بعد از آسیب یا در تومورها، میباشد. از سوی دیگر، VEGF-B و PIGF در تكوين روياني عروق دخيل هستند و VEGF-C,-D هـم أنـ ژپوژنز و هـم تكـوين لنـفاوي (لنفانزیو ژنز ۹) را تحریک میکنند. VEGFها همچنین در حفظ و نگهداری سلولهای اندوتلیومی پوشاننده عروق بالغ دخیل هستند. بیان VEGF در سلولهای اپی تلیومی مجاور اندوتلیوم سوراخدار، در بیشترین مقدار است (مثل یودوسیتها در کلیه، ایی تلیوم رنگدانه دار در شبکیه، و شبکه کوروئید در مغز). VEGF با تقویت مهاجرت و تکثیر سلول اندوتلیومی (جوانه زدن مویرگی) و شکلگیری لاميناي عروقي، أنژيوژنز را القا مي كند. VEGFها همچنين موجب گشادی عروق و افزایش نفوذیذیری عروق می شوند. همان طور که ممکن است پیشبینی شود، مهمترین القاكننده توليد VEGF، هيپوكسي است و اين كار را از طريق مسیرهای دربر گیرنده فعالسازی عامل رونویسی عامل القاشونده با هیپوکسی ۱۰ (HIF-1) انجام می دهد. سایر القاکنندههای VEGF عبارتند از PDGF و TGF-α که در مناطق التهاب يا ترميم زخم توليد مي شوند.

VEGFها به خانوادهای از تیروزین کینازهای گیرنده VEGFR در اندوتلیوم (VEGFR-1,-2,-3) متصل میشوند. VEGFR در اندوتلیوم به وفور بیان میشود و مهم ترین گیرنده برای آنژیوژنز محسوب میشود. آنتی بادی های ضد VEGF برای درمان چندین تومور

¹⁻ hepatocyte growth factor

²⁻ scatter factor 3- morphogen

⁴⁻ platelet-derived growth factor

⁵⁻ chemotactic

⁶⁻ vascular endothelial growth factor

⁷⁻placental growth factor

⁹⁻ lymphangiogenesis

⁸⁻ angiogenesis

¹⁰⁻ hypoxia-inducible factor

مانند سرطانهای کلیوی و کولون مورد تأیید قرار گرفتهاند، چرا که سرطانها برای گسترش و رشدشان نیازمند آنژیوژنز هستند. آنسیبادیهای ضد VEGF همچنین در درمان تعدادی از بیماریهای چشمی ازجمله دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن «مرطوب» (AMD یک اختلال نفوذپذیر عروقی و آنژیوژنز نامتناسب است که منجر به نابینایی در سنین بزرگسالی میشود)، رتینوپاتی زودرس، و عروق نشتپذیر که منجر به ادم ماکولار دیابتی میشود، مورد استفاده قرار میگیرد. در نهایت، ماکولار دیابتی میشود، مورد استفاده قرار میگیرد. در نهایت، نان باردار ممکن است در بروز پرهاکلامپسی (هیپرتانسیون و پروتئینوری) نقش داشته باشد؛ با «حذف و پاک کردن» VEGF راد موردنیاز برای حفظ اندوتلیوم طبیعی.

- مامل رشد فیبروبلاست الله عامل رشد فیبروبلاست الله خانواده ای از عوامل رشد است که بیش از ۲۰ عضو دارد. خصوصیات FGF اسیدی (FGF یا aFGF) و FGF بازی خصوصیات FGF اسیدی (FGF-1 یا aFGF) از همه بهتر شناخته شده است؛ FGF-7 به نام عامل رشد کراتینوسیت (KGF) نیز شناخته می شود. FGFهای رها شده در ECM با هپاران سولفات مرتبط می شوند که به عنوان مخزنی برای عوامل غیرفعال مرتبط می شوند که به عنوان مخزنی برای عوامل غیرفعال عمل میکند و این عوامل غیرفعال می توانند در ادامه با پروتئولیز رها شوند (مثلاً در محلهای ترمیم زخم). پیام را هدایت می کنند. FGFRاها با پاسخهای ترمیم زخم، پیام را هدایت می کنند. FGFها با پاسخهای ترمیم زخم، فعالیتهای موردنیاز آنژیوژنز را نیز دارا می باشد.
- عامل رشد تغییرشکل دهنده β. هر TGF سه ایزوفرم دارد TGF-β2 ,TGF-β1) و TGF-β2 ,TGF-β1) که به خانوادهای با حدود ۳۰ عضو تعلق دارند؛ این خانواده شامل پروتئینهای مورفوژن (ریختزایی) استخوان ٔ (BMPs)، اکتبوینها^۵، $TGF-\beta 1$.و ماده مهارکتنده مولرین می شود. دارای گسترده ترین انتشار است و معمولاً بهطور خلاصه $GF-\beta$ نامیده می شود. $GF-\beta$ یک پروتئین هومودیمری است که توسط چندین نوع سلول ازجمله پلاکتها، اندوتلیوم، و سلولهای التهابی تکهستهای تولید می شود. به صورت یک پیشساز ترشح می شود و این $TGF-\beta$ پیشساز برای تبدیل شده به پروتئینی که از لحاظ زيست شناختي فعال است، نيازمند پروتئوليز مي باشد. دو گرنده BFF وجود دارند که هر دو فعالیت سرین / ترئونين كينازى دارند؛ اين فعاليت موجب القاى فسفريلاسيون در چندين عامل رونويسي سيتوپلاسمي پایین دست به نام Smad می شود. Smadهای فسفریله

شده با Smad4 هترودیمرهایی را شکل می دهند که به آنها اجازه جابهجایی هستهای و ارتباط یافتن با سایر اجازه جابهجایی هستهای و ارتباط یافتن با سایر پروتئینهای متصل شونده به DNA را می دهد تا به این ترتیب رونویسی ژن را فعال یا مهار کنند. ۲GF-۵ اثرات متعدد و اغلب متضادی را برحسب نوع بافت و پیامهای همزمان متفاوت است. موادی با چنین اثرات چندگانهای، پیلئیوتروپیک مخوانده می شوند و ۲GF-۵ یک «پلئیوتروپیک بی نهایت» است. در درجه نخست، ۲GF-۶ یک تحریک سنتز ماتریکس از طریق کاهش فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) و افزایش فعالیت مهارکنندههای بافتی پروتئینازها (TIMPs) موجب به پیش رانده شدن شکلگیری اسکار می شود. همچنین ۲GF-۶ با مهار تکثیر لنفوسیت و فعالیت سایر لکوسیتها، مانع التهاب همراه با ترمیم زخم می شود.

ماتريكس خارج سلولى

ECM شبکهای از پروتئینهای بینابینی است که نسبت قابل توجهی از هر بافت را شامل می شود. برهمکنش سلول با ECM برای تکامل و ترمیم و حفظ ساختار طبیعی بافت، حیاتی است (شکل ۱۳–۱). ECM بسیار بیشتر از یک «فضا پرکُن» ساده پیرامون سلولها است و چندین عملکرد کلیدی دارد:

- حمایت مکاتیکی از استقرار سلول و مهاجرت سلول و حفظ قطبیت سلول.
- کنترل نکثیر سلول. با اتصال و نمایش عوامل رشد و با پیامرسانی از طریق گیرندههای سلولی خانواده اینتگرین. ECM مخزنی برای طیفی از عوامل رشد تأخیری تشکیل میدهد که میتوانند در کانون آسیب یا التهاب فعال شوند.
- دارستی برای نوسازی بافت. از آنجایی که حفظ ساختار طبیعی بافت نیازمند یک غشای پایه یا داربستی استرومایی طبیعی بافت نیازمند یک غشای پایه یا داربستی استرومایی است، تمامیت غشای پایه یا استرومای سلولهای پارانشیمی برای بازتولید سازمانیافته بافتها، حیاتی است. بنابراین گسستگی ECM منجر به ترمیم و بازتولید بافتی معیوب میشود؛ به عنوان مثال، سیروز کبدی درنتیجه

¹⁻ fibroblast growth factor

²⁻ hematopoiesis

³⁻ transforming growth factor- β

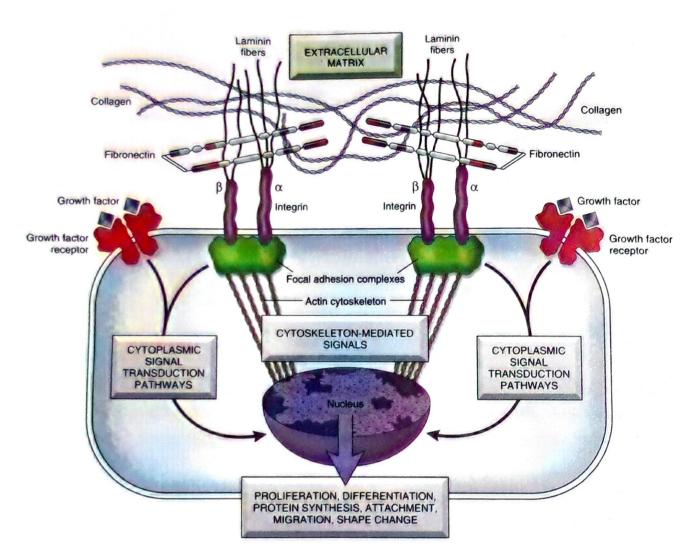
⁴⁻ bone morphogenetic proteins

⁵⁻ activins 6- inhibins

⁷⁻ Müllerian inhibiting substance

⁸⁻ pleiotropic

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام



شکل ۱-۱۳ برهمکنشهای ECM و پیامرسانی سلولی با واسطه عامل رشد. اینتگرینهای سطح سلول با اسکلت سلولی در کمپلکسهای چسبندگی کانونی (تجمعات پروتئینی شامل وینکولین، ۵- اکتینین، و تالین؛ شکل ۱-۱۲ را ببینید) برهمکنش میکنند. این برهمکنش تولید پیامرسانهای درونسلولی را آغاز میکند یا می تواند مستقیماً پیامها را به هسته منتقل کند. گیرندههای سطحی سلول برای عوامل رشد می توانند مسیرهای هدایت پیامی که با مسیرهای با واسطه اینتگرینها هم پوشانی دارند را فعال کنند. پیامهای رسیده از اجزای ECM و عوامل رشد توسط سلولها با هم ادغام می شوند تا پاسخی معین تولید کنند، ازجمله تغییراتی در تکثیر، نقل و انتقال، و/یا تمایز.

جمع شدگی استرومای هپاتیک در اشکال مختلف هپاتیت رخ می دهد.

ستقرار ریزمحیطهای بافتی. غشای پایه به عنوان مرزی بین اپی تلیوم و بافت همبند زیرین عمل میکند؛ نه تنها از اپی تلیوم حمایت میکند بلکه نقش عملکردی نیز دارد، مثلاً در کلیه بخشی از دستگاه فیلتراسیون را شکل میدهد.

ECM همواره در حال بازسازی است؛ سنتز و تخریب آن همراه است با مورفوژنز، ترمیم و بازتولید بافتی، فیبروز مزمن، و تهاجم و متاستاز تومور. ECM دارای دو شکل اساسی است:

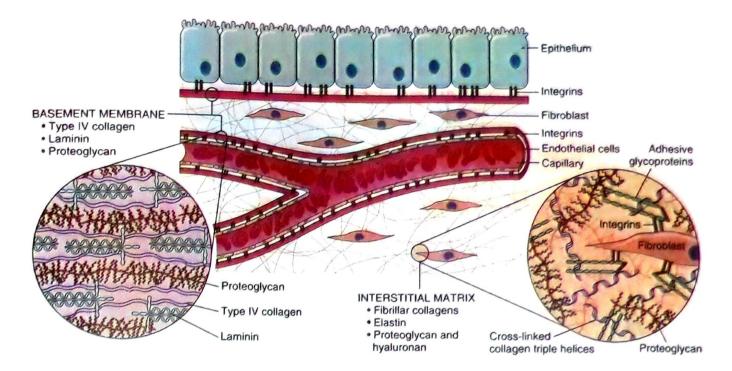
ماتریکس بینابینی ٔ و غشای پایه ٔ (شکل ۱–۱۰).

 ماتریکس بینایینی در فضای بین سلولها در بافت همبند"، و بین اپی تلیوم پارانشیمی و ساختارهای حمایتی عروقی و عضلانی صاف زیرین قرار دارد. ماتریکس بینابینی توسط سلولهای مزانشیمی مثلاً (فیبروبلاستها) تولید می شود و یک ژن سه بُعدی بی شکل را می سازد. محتویات اصلی آن عـبارتند از: کـلاژنهای رشتهای و غیررشتهای"،

¹⁻ interestitial matrix 2- basement membrane

³⁻ connective tissue

⁴⁻ fibrillar and nonfibrillar collagens



شکل ۱-۱۴ اجزای اصلی ECM شامل کلاژنها، پروتئوگلیکانها، و گلیکوپروتئینهای چسبنده میباشند. هم سلولهای اپی تلیومی و هم سلولهای مزانشیمی (مثلاً فیبروبلاستها) از طریق اینتگرینها با ECM برهمکنش میکنند. غشاهای پایه و ECM بینابینی دارای ترکیبات عمومی و ساختاری متفاوت هستند، هرچند که برخی اجزا در هر دو حضور دارند. به منظور شفافیت بیشتر، بسیاری از اجزای ECM (مثل الاستین، فیبریلین، هیالورونان، و سندکان () مورد اشاره قرار نگرفتهاند.

فیبرونکتین ٔ، الاستین ٔ، پروتئوگلیکانها ٔ، هیالورونات ٔ و سایر مواد (ادامه را ببینید).

خشای پایه. آرایش به ظاهر تصادفی ماتریکس بینابینی در بافتهای همبند، در پیرامون سلولهای اپی تلیومی، سلولهای اندوتلیومی، و سلولهای عضله صاف بسیار سازمانیافته میشود و غشای پایه تخصصیافته را شکل میدهد. این غشای پایه همزمان توسط اپی تلیوم رویی و سلولهای مزانشیمی زیرین ساخته میشود و یک شبکه «تورمانند» صاف چند لایه را شکل میدهد (هرچند غشانام گرفته است اما کاملاً منفذدار است). اجزای اصلی آن عبارتند از کلاژن غیررشتهای و بی شکل تیپ ۱۷ و لامینین ۶۰

اجزاى ماتريكس خارج سلولي

اجزای ECM در سه گروه از پروتئینها جای میگیرند (شکل ۱۸-۱۸):

- پروتثینهای ساختاری رشته ای مانند کلاژنها و الاستینها
 که قدرت کشسانی و حالت فنری بودن را ایجاد میکنند.
- زلهای هیدراته با آب مانند پروتئوگلیکانها و هیالورونان که امکان مقاومت فشاری و لغزندهسازی^۷ را فراهم میکنند.

گلیکوپروتئین های چسبنده ^۸ که عناصر ECM را به یکدیگر و به سلول ها متصل می کنند.

کلاژنها. کلاژنها از سه زنجیره پلیپپتیدی مجزا تشکیل یافتهاند که به صورت یک مارپیچ سهگانه طنابمانند به دور هم تابیده شدهاند. حدود ۳۰ نوع کلاژن مورد شناسایی قرار گرفته است و برخی از آنها مختص سلولها و بافتهای بهخصوصی هستند.

• برخی انواع کلاژن (مثل کلاژنهای نوع ۱، ۱۱، ۱۱۱، و ۷) رشتههای باریکی به وجود میآورند که با پیوند هیدروژنی بین زنجیرهای پایدار میشوند؛ این کلاژنهای رشته ای بخش بزرگی از بافت همبندی در ساختارهایی مانند استخوان، تاندون، غضروف، عروق خونی، و پوست و همچنین زخمهای در حال ترمیم و اسکارها را تشکیل میدهند. استحکام کششی کلاژنهای رشتهای از اتصالات

¹⁻ syndecan

ean 2- fibronectin

³⁻ elastin

⁴⁻ proteoglycans

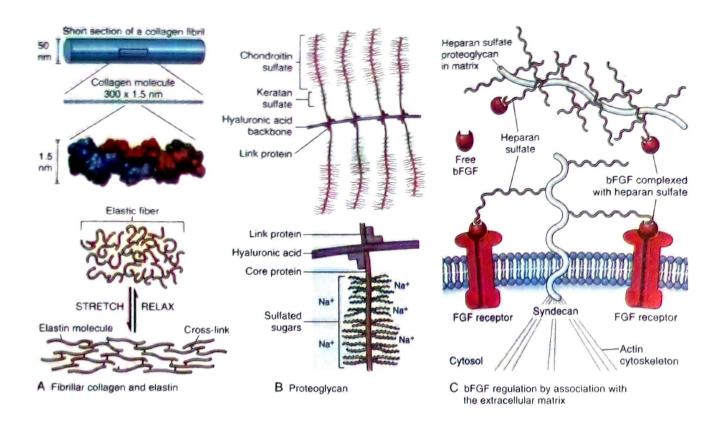
⁵⁻ hyaloronate

⁶⁻ laminin

⁷⁻ lubrication

⁸⁻ adhesive glycoproteins

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام



شدکل ۱-۱۵ اجزای ECM. (A) کلاژن رشته ای و ساختارهای الاستیک (کشسان) بافتی. به دلیل تابیده شدن طناب مانند رشته و اتصالات متقاطع جانبی اضافی، رشته های کلاژن دارای استحکام کششی قابل ملاحظه اماکشسانی (الاستیسیتی) اندکی دارند. الاستین نیز اتصال متقاطع دارد اما با توجه به دارا بودن قطعات آبگریزی که در وضعیت استراحت ترکیب بندی متراکم کروی دارند، متفاوت هستند. همزمان با اعمال کشش، دومنهای آبگریز کشیده و باز می شوند، اما اتصالات متقاطع مولکولها را دست نخورده نگه می دارند؛ رها شدن کشش به دومنهای آبگریز پروتئین اجازه می دهد تا دوباره تا بخورند. (B) ساختمان پروتئوگلیکان، قندهای سولفاته دارای بار منفی فراوان موجود بر روی «موهای» پروتئوگلیکان، سدیم و آب را جذب میکنند تا یک ماتریکس چسبنده با قابلیت فشرده شدن تولید کنند. (C) تنظیم فعالیت FGF بازی (FGF-2, bFGF) توسط پروتئوگلیکانهای سلولی و میکند تا یک ماتریکس چسبنده با قابلیت فشرده شدن تولید کنند. (C) تنظیم فعالیت bFGF بازی (FGF-2, bFGF) توسط پروتئوگلیکانهای سلولی و تراغشایی و زنجیرههای جانبی خارجسلولی گلیکوزآمینوگلیکان می باشد که به bFGF متصل می گردند، و همچنین یک دُم سیتوپلاسمی دارد که با اسکلت سلولی اکتینی درونسلولی برهمکنش میکند. زنجیرههای جانبی سیندکان به bFGF رها شده از ECM آسیب دیده متصل میگردند و به این اسکلت سلولی اکتینی درونسلولی برهمکنش میکند. زنجیرههای جانبی سیندکان به bFGF رها شده از bFGF آسیب دیده متصل میگردند و به این ترتیب برهمکنش bFGF باگیرندههای سطحی سلول را تسهیل میکنند.

متقاطع جانبی مارپیچهای سه گانه با پیوندهای کووالانسی ناشی میشود؛ یک تغییر پساترجمهای نامعمول که نیازمند هیدروکسیلاسیون ریشههای لیزین کلاژن توسط آنزیم لیزیل اکسیداز میباشد. از آنجایی که لیزیل اکسیداز یک آنزیم وابسته به ویتامین C است، کودکان مبتلا به کمبود آسکوربات دچار بدشکلیهای اسکلتی هستند و افراد مبتلا به کمبود ویتامین C در هر سنی به سختی بهبود مییابند و به راحتی خونریزی پیدا میکنند و علت آن کلاژن «ضعیف» به راحتی خونریزی پیدا میکنند و علت آن کلاژن «ضعیف» است. نقایص ژنتیک در کلاژنها موجب بروز بیماریهایی مانند استخو ان زایی ناکامل و برخی اشکال سندرم اهلرز مانشد

د انلوس ۲ (فصل ۷) می شوند.

کـ الاژنهای غـیررشته ای بـه صورتهای گـوناگـونی در ساختارهای غشـاهای پایه صفحهای مشـارکت میکنند (کالاژن نوع IV)؛ این کالاژنها به تنظیم قطرهای رشـته کالاژن یا برهمکنشهای کالاژن ـ کالاژن کمک میکنند، این کار را از طریق «کالاژن مرتبط با رشته دارای مـارپیچهای سهگانه منقطع "» (FACITها، مـانند کـالاژن نـوع IX در

^{1 -} osteogenesis imperfecta

²⁻ Ehlers-Danlos syndrome

³⁻ fibril-associated collagen with interrupted triple helices

غضروف) انجام می دهد و رشته هایی لنگرگاهی درون غشای پایه زیرین اپی تلیوم سنگفرشی مطبق ایجاد می کند (کلاژن نوع VII).

الاستین. توانایی بافتها در داشتن حالت فنری و بازسازی شکلشان بعد از یک تغییرشکل فیزیکی، به علت الاستین است (شکل -1). خاصیت کشسانی به خصوص در دریچههای قلبی و عروق خونی بزرگ حائز اهمیت است که باید با جریان ضربانی مکرری سازگاری یابند؛ همچنین در رحم، پوست، و لیگامانها خاصیت کشسانی مهم است. از لحاظ ریختشناسی، رشتههای الاستیک حاوی یک هسته مرکزی از جنس الاستین هستند که با شبکهای تورمانند متشکل از فیبریلین در ارتباط است. ارتباط اخیر تا حدودی توضیح می دهد که چرا نقایص فیبریلین منجر به ناهنجاریهای اسکلتی و ضعف دیوارههای آئورت در افراد مبتلا به سندرم مارفان می شوند. فیبریلین میزان در دسترس بودن به سندرم مارفان می شوند. فیبریلین میزان در دسترس بودن به +1

يروتئوگليكانها و هيالورونان (شكل ١٥-١). پروتئوگليكانها ژلهایی بسیار هیدراته را شکل میدهند که موجب مقاومت در مقابل نیروهای فشارنده می شوند؛ همچنین در غضروف مفصلی، يروتئوگليكانها لايهاى لغزنده بين سطوح استخواني مجاور به وجود می آورند. پروتئوگلیکان ها شامل پلی ساکاریدهای بلندی به نام گلیکوزآمینوگلیکانها (مثل کراتان سولفات و کندروئیتین سولفات ا هستند که به یک پروتئین مرکزی چسبیدهاند؛ اینها سیس به یک پلیمر اسید هیالورونیک به نام هیالورونان متصل میشوند، به طوری که این اتصال یادآور موهای یک برس شیشه شور است. قندهای سولفاته دارای بار منفی فراوان که به شکل متراکمی قرار گرفتهاند، کاتیونها (اکثراً سدیم) و بیشتر مولکولهای أب را جذب می کنند و ماتریکسی ژلاتینی شکل و چسبناک ٔ را به وجود می اورند. پروتئوگلیکانها در کنار بخشیدن قابلیت فشرده شدن به بافتها، به عنوان مخزنی برای عوامل رشد ترشح شده (مثل FGF و HGF) نیز عمل میکنند. برخی پروتئوگلیکانها، پروتئینهای اینتگرال غشای سلول هستند که در تکثیر، مهاجرت، و چسبندگی سلول نقش دارند؛ به عنوان مثال با اتصال به عوامل رشد و كموكينها و تغليظ أنها (شكل

گلیکوپروتئینهای چسبنده و گیرندههای چسبندگی. اینها مولکولهایی با تنوع ساختاری هستند که به روشهای گوناگونی در برهم کنشهای سلول - سلول، سلول - ECM-ECM و ECM-ECM و پسبندگی درگیر می باشند (شکل ۱۹-۱). گلیکوپروتئینهای چسبندگی شاخص عبارتند از: فیبرونکتین (یک جزء اصلی ECM بینابینی) و لامینین (یک جزء اصلی تشکیلدهنده غشای پایه).

اینتگرینها نماینده گیرندههای چسبندگی هستند که تحت عنوان مولکولهای چسبندگی سلول (CAMs) نیز شناخته مسی شوند؛ CAMها همچنین شامل اعضای خانواده ایمونوگلوبینها، کادهرینها و سلکتینها نیز هستند.

- فیبرونکتن یک هـترودیمر بـزرگ (۴۵۰kD) بـا پیوند دی سولفیدی است که به اشکال بافتی و پلاسمایی وجود دارد. فیبرونکتین توسط سلولهای گوناگونی سنتز می شود ازجـمله فـیبروبلاستها، مـونوسیتها و انـدوتلیوم. فیبرونکتین دارای دومنهایی اختصاصی است که به اجزای گوناگون قیبرین، هـپارین، و پروتئوگلیکانها) و نیز اینتگرینها متصل می شوند (شکل پروتئوگلیکانها) و نیز اینتگرینها متصل می شوند (شکل او بافتی داربستی برای رسوب بعدی ECM، آنژیوژنز و بافتی داربستی برای رسوب بعدی ECM، آنژیوژنز و اپیتلیالیزه شدن مجدد فراهم می کند.
- لامینین فراوان ترین گلیکوپروتئین در غشای پایه است. لامینین یک هتروتریمر صلیبی شکل با وزن ۸۲۰kD است که سلولها را به اجزای ECM زیرین مانند کلاژن نوع IV و هپاران سولفات متصل میکند (شکل ۱–۱۰). لامینین در کنار واسطه گری چسبندگی سلول به غشای پایه، می تواند تکثیر، تمایز، و تحرک سلول را تنظیم کند.
- اینتگرین ها خانواده بزرگی از گلیکوپروتئین های هترودیمری تراغشایی هستند که از زیرواحدهای α و β تشکیل یافتهاند و همانند لامینین و فیبرونکتین به سلول ها اجازه می دهند به اجزای ECM متصل شوند، بنابراین از لحاظ ساختاری و عملکردی اسکلت سلولی درون سلولی را با جهان بیرون مرتبط مي كنند. اينتگرين ها همچنين واسطه برهم کنشهای چسبندگی سلول ـ سلول هستند. به عنوان نمونه، اینتگرینهای موجود بر سطح لکوسیتها برای واسطه گری چسبندگی محکم به اندوتلیوم و کوچ کردن از خلال آن در محلهای التهاب ضروری هستند (فصل ۳) و نقشی حیاتی در تجمع پلاکتی دارند (فصل ۴). اینتگرینها از طریق یک موتیف تری پپتیدی آرژینین ـ گلیسین ـ اسید آسپارتیک (به طور خلاصه RGD)، به اجزای ECM متصل می شوند. علاوه بر تأمین چسبندگی کانونی به سوبستراهای زیرین، اتصال از طریق گیرندههای اینتگرین می تواند آبشارهای پیامرسانیای را فعال کند که جابهجایی، تکثیر، شکل و تمایز سلول را تحت تأثیر قرار می دهند (شکل ۱۶–۱).

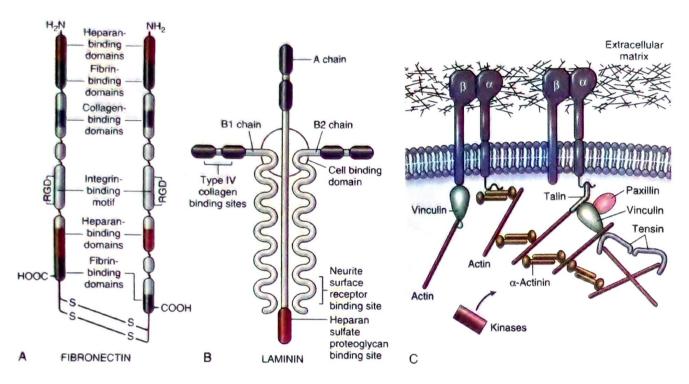
²⁻ keratan sulfate

¹⁻ chondroitin sulfate

⁴⁻ viscous

³⁻ chondroitin sulfate

⁵⁻ cell adhesion molecules



شکل $^{1-1}$ برهمکنشهای سلول و ECM:گلیکوپروتئینهای چسبنده و پیامرسانی اینتگرین. (A) فیبرونکتین شامل یک دیمر با پیوند دی سولفیدی با چندین دومن مجزا است که اجازه اتصال به ECM و اینتگرینها را به آن می دهند؛ اتصال به اینتگرینها از طریق موتیفهای آرژینین -گلیسین - اسید آسپار تیک (RGD) صورت می گیرد. (B) مولکول صلیبی شکل لامینین یکی از اجزای اصلی غشاهای پایه است؛ ساختار چند دومنی لامینین به آن اجازه بر قراری برهمکنش بین کلاژن نوع 1 ا، سایر اجزای ECM، و گیرنده های سطحی سلول را می دهد. (C) اینتگرینها و وقایع پیامرسانی با واسطه اینتگرین در کمپلکسهای چسبندگی کانونی. هر گیرنده هترودیمری 1 اینتگرین، یک دیمر تراغشایی است که ECM و اسکلت سلولی درونسلولی را مرتبط می کند. همچنین با کمپلکسی از مولکولهای اتصالی (مثل وینکولین و تالین) نیز مرتبط است که می توانند کینازهایی را فرا بخوانند و فعال کنند که در نهایت منجر به آغاز آبشارهای پیامرسانی فرودست می شوند.

حفظ جمعيتهاي سلول

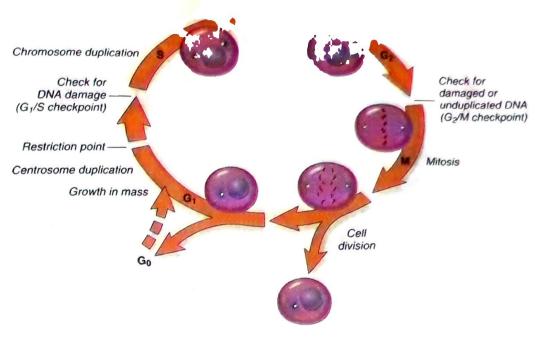
تكثير و چرخه سلول

تکثیر سلول در تکامل، حفظ هومئوستاز بافتی در وضعیت پایه و جایگزینی سلولهای مرده یا آسیبدیده نقشی بنیادین دارد. عناصر کلیدی تکثیر سلولی عبارتند از: همانندسازی صحیح DNA همراه با سنتز هماهنگ تمامی اجزای سلولی دیگر، و در ادامه تقسیم مساوی DNA و سایر اجزای سلولی (مثل اندامکها) بین سلولهای دختری از طریق میتوز و سیتوکینز.

توالی وقایعی که منجر به تقسیم سلول می شوند، چرخه سلول $^{\prime}$ نامیده می شود. چرخه سلول در بر گیرنده این مراحل است: G1 (رشد پیش سنتزی)، S (سنتز DNA)، G2 (رشد پیش میتوزی)، و M (میتوزی)؛ سلولهای خاموش که فعالانه در چرخه نیستند در وضعیت G0 قرار دارند (شکل $^{\prime}$ 1). سلولها به دو صورت می توانند وارد مرحله G1 شوند، نخست از ذخیره سلول خاموش فاز G0 و دوم بعد از تکمیل نمودن یک دور

میتوز. هر مرحله نیازمند تکمیل گام پیشین و نیز فعال سازی عوامل ضروری (ادامه مطلب را ببینید) است؛ همانندسازی نادرست DNA یا کمبود کوفاکتور منجر به بروز توقف در نقاط مختلف گذار می شود.

چرخه سلول به وسیله فعالکنندهها و مهارکنندههای متعددی تنظیم میشود. پیشرفت چرخه سلول به وسیله پروتئینهایی به نام سیکلینها (به خاطر ماهیت چرخهای تولید و تخریبشان به این شکل نامگذاری شدهاند) و آنزیمهای مرتبط با سیکلین به نام کینازهای و استه به سیکلین (CDKs) به جلو برده می شود (شکل کینازهای و استه به سیکلین (مکل کمپلکسهایی با سیکلینهای مربوطه، توانایی فسفریله کردن سوبستراهای پروتئینی را به دست می آورند (فعالیت کینازی). افزایش موقتی سنتز یک سیکلین خاص منجر به افزایش فعالیت کینازی شریک مناسب سیکلین خاص منجر به افزایش فعالیت کینازی شریک مناسب سیکلین خاص منجر به افزایش فعالیت کینازی شریک مناسب



شکل ۱-۱۷ وقایع مهم چرخه سلول. تصویر مراحل چرخه سلول (G_1 , G_2 , G_3 , G_4)، موقعیت نقطه محدودیت G_1 , و نقاط بازرسی چرخه سلولی در G_2 /M و G_3 /M و محدودیت G_4 به مرحلهای از G_4 به مرحلهای از G_4 اشاره دارد که در آن سلولها متعهد به انجام چرخه سلول می شوند بدون اینکه بیش از این نیازمند عامل رشد آغازکننده تقسیم سلولی باشند. سلولهای بافتهای ناپایدار مانند ابی درم و مجرای گوارشی ممکن است به طور پی در پی وارد چرخه شوند؛ سلولهای دائمی G_4 مانند نورونها و میوسیتهای قلبی ظرفیت تکثیر را از دست داده اند.

خود را کامل میکند، سیکلین همراه تخریب می شود و فعالیت CDK خاتمه می یابد. بنابرایین با افزایش و کاهش سطوح سیکلین، فعالیت CDKهای همراه نیز افزایش و کاهش می یابد. بیش از ۱۵ سیکلین تاکنون شناخته شدهاند؛ سیکلین تاکنون شناخته شدهاند؛ سیکلینهای A ،E ،D و B به شکل متوالی در شناخته شدهاند؛ سیکلینهای C A ، B و B به شکل متوالی در طی چرخه سلول نمایان می شوند و به یک یا تعداد بیشتری طی چرخه سلول نمایان می شوند و به یک یا تعداد بیشتری می CDK متصل می گردند. بنابراین چرخه سلول همانند یک مسابقه دوی امدادی است که در آن هر قسمت به وسیله مجموعه مجزایی از سیکلینها تنظیم می شود: وقتی یک مجموعه از سیکلینها مسیر را ترک می کنند، مجموعه بعدی مورد.

مکانیسمهای بقایی در چرخه سلول جایگذاری شدهاند که در ابتدا آسیب وارده به DNA یا کروموزوم را شناسایی میکنند. این نقاط بازرسی کنترل کیفیت اطمینان می یابند که سلول های دارای نقایص ژنتیکی، همانندسازی را کامل نمیکنند. بنابرایی نقطه بازرسی G_1 -S تسمامیت DNA را پسیش از ارسال برگشت ناپذیر منابع سلولی به سمت همانندسای DNA مورد پایش قرار می دهد. در ادامه چرخه سلول، نقطه بازرسی G_2 -M

از همانندسازی صحیح DNA پیش از آن که سلول واقعاً تقسیم شود، اطمینان حاصل میکند. وقتی سلولها بینظمیهای DNA را شناسایی میکنند، فعال شدن نقطه بازرسی موجب بروز تأخیری در پیشرفت چرخه سلول میشود و فرآیندهای TNA را آغاز میکند. اگر اختلال ژنتیکی به وجود آمده بسیار شدیدتر از آن باشد که ترمیم شود، سلولها یا وارد آپوپتوز میشوند و یا اینکه وارد یک وضعیت غیرتکثیری به نام سلخوردگی میشوند؛ این اتفاق به شکل اولیه از طریق مکانیسمهای وابسته به p53 رخ میدهد (ادامه مطلب را ببینید).

اجرای نقاط بازرسی چرخه سلول وظیفه مهارکنندههای CDK این کار را با تنظیم فعالیت کمپلکس CDK۱- سیکلین انجام میدهند. چندین CDK۱ مختلف وجود دارد:

یک خانواده از CDKاها به شکل گستردهای CDKهای متعددی را مهار میکند؛ این خانواده از سه پروتئین به نامهای p27 (CDKNIB)، (CDKNIB) p21 و p57
 شکیل شده است.

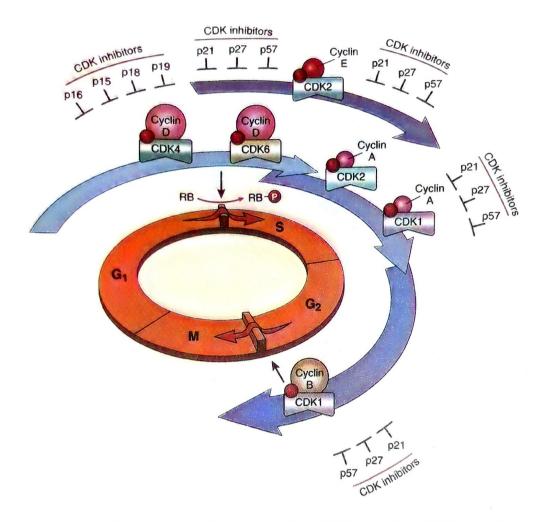
²⁻ permanent cells

check points 4- sen

¹⁻ stable cells3- check points

⁴⁻ senescence

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

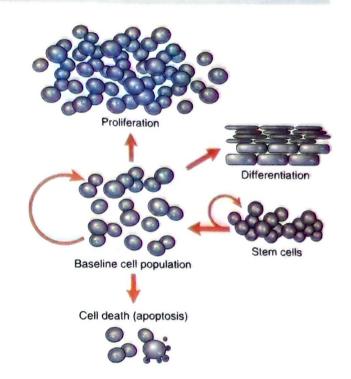


شیکل ۱-۱۸ نقش سیکلینها، CDK و مهارکنندههای CDK در تنظیم چرخه سلول. پیکانهای سایه دار نمایانگر مراحلی از چرخه سلول هستند که در طی آن کمپلکسهای سیکلین -CDK6-D و سیکلین حکلین -CDK6-D و سیکلین حکلین -CDK4-D و سیکلین -CDK2-E و سیکلین -CDK1-A و سیکلین -CDK2-E و سیکلین -CDK2-E و سیکلین -CDK2-B و سیکلین -CDK2-B و سیکلین -CDK2-B و سیکلین -CDK2-B و سیکلین -CDK3-B و این کار را با فسفریلاسیون پروتئین Rb (pRb) انجام می دهند. سیکلین -CDK3-B و سیکلین -CDK3-B و این کار را با فسفریلاسیون پروتئین است. دو خانواده از مهارکنندههای حکلین -CDK3-B و proposition و p

- خانواده دیگری از CDKIها دارای اثرات انتخابی بر روی کانواده دیگری از CDK۱ها دارای اثرات انتخابی بر روی سیکلین CDK4و سیکلین CDK۸2 است؛ این پروتئینها عـــبارتند از 15م (CDKN2B)، (CDKN2A)، و (CDKN2C)، و (CDKN2C)
- پروتئینهای معیوب CDKI نقطه بازرسی، به سلولهای دارای DNA آسیبدیده اجازه تقسیم میدهند و به این صورت سلولهای دختری جهشیافتهای حاصل میشوند که در معرض خطر تغییرشکل بدخیم قرار دارند.

جنبه دیگری از رشد و تقسیم سلول که به همان میزان حائز اهمیت است، بیوسنتز سایر اجزای سلولی موردنیاز برای ساخت

دو سلول دختری (مانند غشاها و اندامکها) میباشد. بنابراین هنگامی که پیامرسانی گیرنده عامل رشد پیشرفت چرخه سلول را تحریک میکند، وقایعی که موجب به پیش رفتن تغییرات در متابولیسم سلولی حمایتکننده رشد میشوند را نیز فعال میکند. اثر اصلی در میان این اثرات اثر واربرگ است که پیش از این شرح داده شد و با برداشت سلولی افزایش یافته گلوکز و گلوتامین، گلیکولیز افزایشیافته، و (برعکس) کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو مشخص میشود. این تغییرات، عناصر اصلی رشد سلول سرطانی هستند و با جزئیات بیشتر در فصل ۶ مورد بحث قرار میگیرند.



شعكل ١-١٩ مكانيسم هاى تنظيمي جمعيتهاى سلول. تعداد سلولها ما افزایش پاکاهش سرعتهای ورود سلول بنیادی، مرگ سلول درنتیجه آیویتوز یا تغییرات در سرعتهای تکثیر و تمایز می تواند تحت تأثیر قرار بگیرد.

سلولهاي بنيادي

همه سلولهای بنیادی یکسان خلق نشدهاند. در طی تکامل، سلولهای بنیادی تمامظرفیتی می توانند به تمام انواع بافتهای تمایز یافته تبدیل شوند؛ در یک موجود زنده بالغ، سلولهای بنیادی بالغ آدر بافتهای گوناگون تنها ظرفیت جایگزین کردن سلولهای آسیبدیده و حفظ جمعیتهای سلولی درونبافتی را دارند که در آن مستقر هستند. جمعیتهایی از سلولهای بنیادی وجود دارند که بین این دو سر طیف قرار گرفتهاند و ظرفیتهای گوناگونی برای تمایز به ردههای سلولی متعددی را دارا هستند. بنابراین، براساس منبع و مرحله تكامل ممكن است محدوديتهايي براي انواع سلول هایی که جمعیت سلول بنیادی می تواند تولید کند وجود داشته باشد.

در بافتهای طبیعی (بدون نئوپلازی، بازتولید، یا بهبودی) یک تعادل هومئوستاتیک بین تکثیر، خودنوسازی و تمایز سلول های بنیادی و مرگ سلوهای بالغ کاملاً تمایزیافته وجود دارد (شکل ۱۹–۱). رابطه پویا مابین سلولهای بنیادی و یارانشیم کاملاً تمایزیافته را به زیبایی با مثال اپی تلیوم همواره در حال تقسیم پوست نشان داد. به طوری که سلولهای بنیادی در لایے بازال اپی تلیوم به شکلی پیشرونده و همزمان با مهاجرتشان به لایههای بالاتر اپیتلیوم تمایز می یابند، پیش از

آنکه بمیرند و ریزش پیدا کنند.

در شرایط هومئوستاز، سلولهای بنیادی با دو ویـژگی مـهم

- خود نوسازی ، که به سلولهای بنیادی اجازه می دهد تعدادشان را حفظ کنند. خود نوسازی ممکن است با تقسیم قرینه یا غیرقرینه ادامه پیدا کند.
- تقسیم غیرقرینه به شکلی از همانندسازی سلول اشاره دارد که در آن یک سلول دختری وارد مسیر تمایزی می شود و به سلولهای بالغ بدل می شود، درحالی که سلول دیگر تمایزنیافته باقی میماند و ظرفیت خود نوسازی اش را حفظ می کند. در مقابل، در تقسیم متقارن هر دو سلول دختری ظرفیت خود نوسازی را حفظ می کنند. چنین تقسیمهایی در اوایل رویانزایی ^۴ (زمانی که جمعیت سلولهای بنیادی در حال گسترش است) و در شرایط تنش مثلاً در مغزاستخوان بعد از شیمی درمانی، دیده می شوند.

اگرچه در مقالات علمی این تمایل وجود دارد که سلولهای بنیادی به چندین زیرمجموعه مختلف تقسیمبندی شوند، اما بهطور اساسی تنها دو نوع از آنها وجود دارند:

- سلولهای بنیادی رویانی (سلولهای ES) که تمایزنیافته ترین شکل هستند. این سلولها در توده سلول داخلی بلاستوسیست وجود دارند و در حقیقت دارای ظرفیت نامحدودی در نوسازی سلولی هستند و می توانند به هر سلولی در بدن تبدیل گردند؛ به همین دلیل تمام ظرفیتی خوانده می شوند (شکل ۲۰-۱). سلولهای ES را می تواند برای دورههای طولانی مدتی بدون تمایزیافتگی حفظ کرد؛ یس از آن شرایط کشت مناسب به آنها اجازه می دهد تا سلولهای تخصص یافته ازهر سه لایه سلولی زایا را تولید كنند؛ ازجمله نورونها، عضله قلبي، سلولهاي كبد، و سلول های جزیرهای یانکراس.
- سلولهای بنیادی بافتی عرکه تحت عنوان سلولهای بنیادی بالغ نیز شناخته می شوند) در ارتباطی نزدیک با سلول های تمايزيافته بافت موردنظر يافت مي شوند. اين سلولها بهطور طبیعی در ریزمحیطهای تخصصیافته تحت عنوان جایگاههای سلول بنیادی است تحت حفاظت قرار می گیرند. چنین جایگاههایی در بسیاری از اندامهای شناسایی شدهاند، و از همه برجستهتر در مغزاستخوان حضور دارند که در آن

1- totipotent stem cells

²⁻ adult stem cells

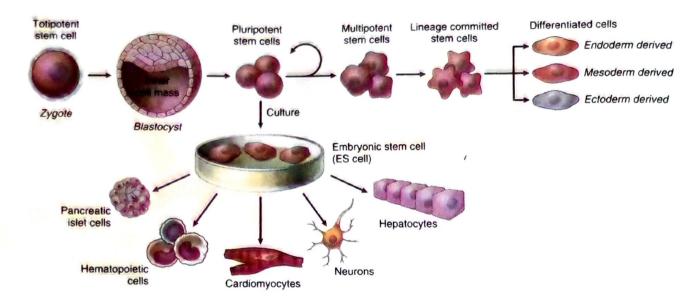
⁴⁻ embryogenesis 6- tissue stem cells

³⁻ self-renewal

⁵⁻ embryonic stem cells

⁷⁻ stem cell niches

سلول به عنوان واحدى از سلامتي و بيماره



شکل ۲۰-۱ سلولهای بنیادی رویانی. سلول تخم (زیگوت)که از ادغام اسپرم و تخمک به وجود آمده است، تقسیم میشود و بلاستوسیستها را به وجود مي آورد؛ توده سلولي داخلي بلاستوسيست رويان را به وجود مي آورد. سلولهاي چندين ظرفيتي ١ توده سلولي داخلي كه تحت عنوان سلولهاي بنیادی رویانی (ES) شناخته می شوند، می توانند برای تمایز به چندین رده سلولی القا شوند. در رویان، سلولهای بنیادی چندین ظرفیتی می توانند به شکل نامتفارن تقسیم شوند و علاوه بر تولید جمعیتهایی که به شکل پیشرونده ظرفیت تکاملی محدودتری دارند و در نهایت سلولهای بنیادینی تولید می کنند که تنها به رده خاصی متعهد هستند، یک مخزن ذخیرهای پایدار از سلولهای ES نیز تولید می کنند. سلولهای ES را می توان در محیط آزمایشگاه کشت داد و آنها را برای تبدیل شدن به سلولهای هر سه لایهٔ زایا القاکرد.

> سلول های بنیادی خون ساز ۲ در جایگاههای اطراف عروقی تجمع می یابند. سایر جایگاههای سلولهای بنیادی عبارتند از: ناحیه برآمده فولیکولهای مو، لیمبوس قرنیه، فرورفتگیهای مخاط روده، کانالهای Hering در کبد، و ناحیه زیربطنی^۳ در مغز. عوامل محلول و سایر سلولهای موجود در جایگاهها، سلولهای بنیادی را تا زمانی که نیازی برای گسترش و تمایز ذخیره پیشساز احساس شود، خاموش نگه می دارند (شکل ۲۱–۱).

سلولهای بنیادی بالغ طیف محدودی از سلولهای تمایزیافته را می توانند تولید کنند. بنابراین اگرچه سلولهای بنیادی بالغ می توانند با گردش سلولی بالا (مثلاً در پوست و لوله گوارش) یا پایین (مثلاً در اندوتلیوم) بافتها را حفظ کنند، اما سلول های بنیادی بالغ در هر بافت مشخص معمولاً تنها مى توانند سلول هايى را توليد كنند كه از اجزاي طبيعي همان بافت باشند.

سلول های بنیادی خون ساز بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفتهاند؛ این سلولها به شکل مداوم و همزمان با مصرفشدن عناصر سلولی خون، تمامی این عناصر را بازتولید میکنند.

سلولهای بنیادی خون ساز را می توان مستقیماً از مغزاستخوان جداسازی کرد و یا اینکه بعد از تجویز عوامل تحریککننده یک کولونی (CSF) خاص که موجب رها شدن سلولهای بنیادی از جایگاههایشان در مغز استخوان می شود، آنها را جداسازی نمود. هرچند به ندرت اما می توان سلول های بنیادی خون ساز را بریایه نشانگرهای سطح سلول به شکلی واقعاً هوموژن خالص سازی کرد. از این سلولهای بنیادی میتوان به شکل بالینی برای پر کردن مجدد مغزاستخوانهایی که به دنبال شیمی درمانی (مثلاً برای لوکمی) تهیه گشتهاند استفاده کرد و یا پیش سازهایی طبیعی برای اصلاح انواع نقایص سلول خونی (مثلاً بیماری سلول داسی شکل؛ فصل ۱۲ را ببینید) تهیه کرد.

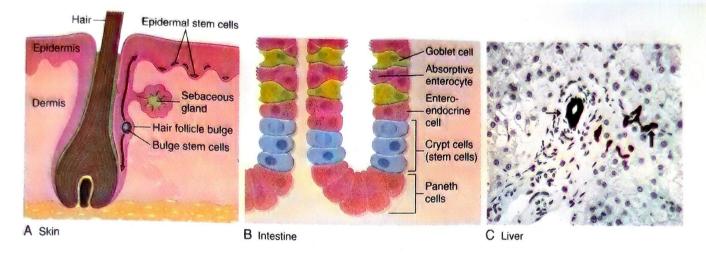
در کنار سلولهای بنیادی خونساز، مغزاستخوان (و به شکل قابل ملاحظهای سایر بافتها همانند چربی) حاوی جمعیتی از سلولهای بنیادی مزانشیمی تنیز می باشد. اینها سلولهایی چندظرفیتی^۵ هستند که می توانند به طیفی از سلولهای استرومایی از جمله کندروسیتها (غضروف)،

²⁻ hematopoietic stem cells

⁴⁻ mesenchymal stem cells

¹⁻ pluripotent 3- subventricular

⁵⁻ multipotent



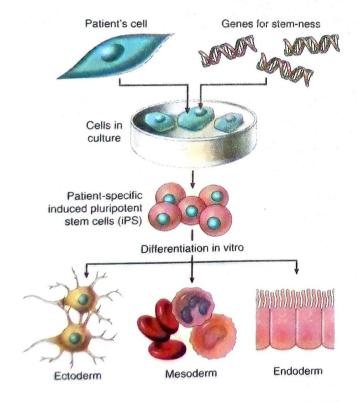
شکل ۲۱- ۱ جایگاههای سلول بنیادی در بافتهای گوناگون. (A) سلولهای بنیادی پوست در ناحیه برآمدهٔ فولیکول مو، در غدد سباسه، و در لایهٔ زیرین اپیدرم قرار دارند. (B) سلولهای بنیادی روده کوچک در نزدیکی قاعده چینها و بالای سلولهای پانت قرار گرفتهاند. (C) سلولهای بنیادی کبد (سلولهای بیضی) در کانالهای Hering (پیکان ضخیم) قرار گرفتهاند؛ این کانالها ساختارهایی هستند که مجاری صفراوی (پیکان باریک) را به هپاتوسیتهای پارانشیمی مرتبط میکنند. سلولهای مجرای صفراوی و کانالهای Hering در اینجا با یک رنگ ایمونوهیستوشیمیایی برای سیتوکراتین ٧ رنگ آميزي شدهاند.

استئوسیتها (استخوان)، آدیبوسیتها (چربی)، و میوسیتها (عضله) تمايز بابند. از أنجابي كه اين سلول ها مي توانند به تعداد زیادی گسترش یابند، ابزاری بالقوه برای تولید داربست استرومایی موردنیاز بازتولید بافت به حساب می آیند.

طب اصاكننده

توانایی شناسایی، جداسازی، گسترش و پیوند سلولهای بنیادی موجب تولد شاخه جدید طب احیاکننده شده است. از لحاظ نظری، دودمان تمایز بافته ES یا سلول های بنیادی بالغ می تواند برای تکثیر [سلولهای] بافتهای آسیبدیده یا تولید اندامهای کامل برای جایگزینی مورد استفاده قرار گیرد. بهطور مشخص نکته هیجانانگیز چشمگیری درباره فرصتهای درمانی برای ترمیم بافتهای آسیبدیدهای وجود دارد که این بافتها ظرفیت بازتولید ذاتی محدودی دارند، مثل میوکارد بعد از یک انفارکت میوکارد یا نورونها بعد از یک سکته مغزی. متأسفانه علی رغم توانایی رو به پیشرفت در خالص سازی و گسترش جمعیتهای سلولهای بنیادی، بیشتر شور و شوق اولیه با بروز سختیهایی در معرض و ادغام عملکردی سلولهای جایگزین به داخل محلهای آسیب، کاهش یافت.

اخيراً امكان توليد سلولهاي چندين ظرفيتي مشابه سلولهای ES فراهم شده است که از بیماری به دست آمدهاند که قرار است داخل بدن او کاشته شوند. برای انجام این کار تعداد



شعكل ۱-۲۲ توليد سلولهاى بنيادى چندين ظرفيتي القا شده (سلولهای iPS). ژنهای ایجادکننده خواص سلول بنیادی به سلولهایی تمایزیافته یک بیمار عرضه میشوند که منجر به تولید سلولهای بنیادینی می شود که می توانند برای تمایز به ردههای مختلفی القا شوند.

Teperino R, Lempradl A, Pospisilik JA: Bridging epigenomics and complex disease: the basics, Cell Mol Life Sci 70:1609, 2013. [An introductory review of the epigenetic basis for human disease.]

Cellular Housekeeping

Andersson ER: The role of endocytosis in activating and regulating signal transduction, Cell Mol Life Sci 69:1755, 2011. [Overview of endocytosis with specific emphasis on its role in modulating intracellular

Choi AM, Ryter SW, Levine B: Autophagy in human health and disease, N Engl J Med 368:651, 2013. [A superb review concerning the

physiologic and pathophysiologic aspects of autophagy.]

English AR, Zurek N, Voeltz GK: Peripheral ER structure and function, Curr Opin Cell Biol 21:596, 2009. [An overview of the structural and functional organization of the endoplasmic reticulum and its relationship to other cellular organelles.]

Guillot C, Lecuit T: Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis, Science 340:1185, 2013. [A topical discussion about cellular interactions and the mechanical basis of tissue maintenance.]

Hetz C, Chevet E, Oakes SA: Proteostasis control by the unfolded protein response, Nat Cell Biol 17:829, 2015. [Mechanisms underlying endoplasmic reticulum editing and cellular homeostasis.]

Kaur J, Debnath J: Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism, Nat Rev Mol Cell Biol 16:461, 2015. [An excellent review of the mechanisms and consequences of cellular autophagy.]

Simons K, Sampaio JL: Membrane organization and lipid rafts, Cold Spring Harb Perspect Biol 3:1, 2013. [A nice review of the general principles of membrane architecture and emphasizing domain organization.]

Wong E, Cuervo AM: Integration of clearance mechanisms: the proteasome and autophagy, Cold Spring Harb Perspect Biol 2:1, 2010. [An overview of intracellular degradation pathways, specifically focusing on the elimination of aberrant or abnormal constituents.]

Cellular Metabolism and Mitochondrial Function

Andersen JL, Kornbluth S: The tangled circuitry of metabolism and apoptosis, Mol Cell 49:399, 2013. [A solid review of the interplay between cell metabolism, cell proliferation, and cell death.]

Dang CV: Links between metabolism and cancer, Genes Dev 26:877, 2012. [An excellent review on metabolic functions of mitochondria.]

Friedman JR, Nunnari J: Mitochondrial form and function, Nature 505:335, 2014. [A good overview of mitochondrial replication, and response to cellular injury.]

Tait SW, Green DR: Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond, Nat Rev Mol Cell Biol 11:621, 2010. [A review of the role of mitochondria in cell death pathways.]

Cellular Activation

Duronio RJ, Xiong Y: Signaling pathways that control cell proliferation, Cold Spring Harb Perspect Biol 5:1, 2013. [An excellent overall review of cell signaling and proliferation.]

Morrison DK: MAP kinase pathways, Cold Spring Harb Perspect Biol 4:1, 2012. [A review of mitogen-activated kinase signaling pathways.]

Perona R: Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors, Clin Transl Oncol 8:77, 2011. [An overview of signaling pathways with an emphasis on how these become dysregulated in malignancy.]

Maintaining Cell Populations

Alvarado AS, Yamanaka S: Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity, Cell 157:110, 2014.

Fuchs E, Chen T: A matter of life and death: self-renewal in stem cells, EMBO Rep 14:39, 2013. [A scholarly review on the conceptual framework and experimental underpinnings of our understanding regarding stem cell renewal, using cutaneous stem cells as a paradigm.]

Li M, Liu GH, Izpisua-Belmonte JC: Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cells, Nat Rev Mol Cell Biol 13:524, 2012. [A good discussion of the epigenetic regulation of stem cell proliferation and subsequent differentiation.]

Martello G, Smith A: The nature of embryonic stem cells, Annu Rev

Cell Dev Biol 30:647, 2014. [A good, comprehensive overview of cell plasticity and stemness.]

انگشتشماری ژن شناخته شدهاند که محصولاتشان به صورت قابل ملاحظهای می توانند سلولهای سوماتیک (پیکری) را مجدداً برنامهریزی کنند تا «بنیادی بودن» سلولهای ES را به دست آورند.زمانی که این ژنها به سلولهای کاملاً تمایزیافته (مثل فيبروبلاستها) عرضه مىشوند، سلولهاى بنيادى چندين ظرفیتی القاشده (سلولهای iPS) تولید می شوند (شکل ۲۲-۱)، هرچند به میزانی اندک. از آنجایی که این سلولها از خود بیمار مشتق شدهاند، دودمان تمایزیافته آنها (مثلاً سلولهای β ی ترشح کننده انسولین در یک بیمار مبتلا به دیابت) را می توان بدون ایجاد یک واکنش رد پیوند با واسطه ایمنی، به بیمار پیوند زد؛ اگر سلولهای تمایزیافته از سلولهای ES متعلق به دهنده دیگری به دست آمده بودند این واکنش رد پیوند رخ می داد.

نتىجەگىرى

این بررسی عناوین منتخب زیستشناسی سلول به عنوان پایهای برای بحثهای بصری ما درباره آسیبشناسی عمل می کند و در سرتاسر کتاب مجدداً به آنها اشاره خواهیم کرد. به هر حال دانشحویان باید به خاطر داشته باشند که این خلاصه سیار مختصر است و اطلاعات بیشتر درباره برخی عناوین شگفتانگیز مطرح شده در اینجا به سادگی در کتابهای متعلق به زیستشناسی سلول و زیستشناسی مولکولی یافت

مطالب ينشنهادي جهت مطالعه

Genetics and Epigenetics

Batista PJ, Chang HY: Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease, Cell 152:1298, 2013. [Good review regarding lncRNA biology.]

Cech TR, Steitz JA: The noncoding RNA revolution trashing old rules to forge new ones, Cell 157:77, 2014. [An excellent review of the roles

played by noncoding RNAs.]

Hübner MR, Eckersley-Maslin MA, Spector DL: Chromatin organization and transcriptional regulation, Curr Opin Genet Dev 23:89, 2013. [A nice discussion of genome organization and chromatin structurefunction relationships that regulate cell type-specific nuclear transcription.]

Jarovcevski M, Akbarian S: Epigenetic mechanisms in neurologic disease, Nat Med 18:1194, 2012. [A well-written overview of genomic organization and transcriptional regulation, with a specific focus on neurologic disease.]

Meller VH, Joshi SS, Deshpande N: Modulation of chromatin by noncoding RNA, Annu Rev Genet 49:673, 2015. [An excellent overview of the roles played by noncoding RNAs in nuclear organization.]

Minarovits J, Banati F, Szenthe K, et al: Epigenetic regulation, Adv Exp. Med Biol 879:1, 2016. [A brief primer on the pathways that regulate

chromatin structure and accessibility.]

Rowley MJ, Corces VG: The three-dimensional genome: principles and roles of long-distance interactions, Curr Opin Cell Biol 40:8, 2016. [An interesting discussion regarding the mechanisms by which three-dimensional conformations can influence nuclear transcription.]



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب



آسیب سلول، مرگ سلول، و سازگاری سلول

CURATIVE MEDICIN Telegram : >>> @khu_medical

رئوس مطالب فصل

درآمدی بر آسیبشناسی، ۵۵

علل آسيب سلولي، ۵۵

آسیب برگشت پذیر سلول، ۳۵

سایر مسیرهای مرگ سلول، ۷۲

سلول، ۵۶

مرگ سلول، ۱۸

نکروز، ۵۹

آيويتوز، ٣٣

اتوفاری (خودخواری)، ۱۳ مـروری بـر پـاسخهای سـلولی بـه استرس و محرکهای سمی، ۵۵ سلول، ۶۹ هیپوکسی و ایسکمی، ۷۰ توالی وقایع در آسیب سلول و مبرگ NI asche استرس اكسيداتيو، ٧٢ استرس شبكه اندويلاسمي، ۵۷ آسيب DNA کا التهاب، ۷۷

مکانیسمهای آسیب سلولی و مرگ آسیب ناشی از ایسکمی ـ خونرسانی آسیب سلول ناشی از توکسین ها، ۲۴

وقایع مشترک در آسیب سلول با علل گوناگون، ۷۷ سازگاری سلول با استرس، ۷۸ هييرتروفي، ٧٩ هیپریلازی، ۱۸ آتروفی، ۱۸ متایلازی، ۲۸ تجمعات داخل سلولی، ۸۳ آهكي شدن (كالسيفيكاسيون) پاتولوژیک، ۸۶ پیری سلول، ۸۷

درآمدی بر آسیبشناسی

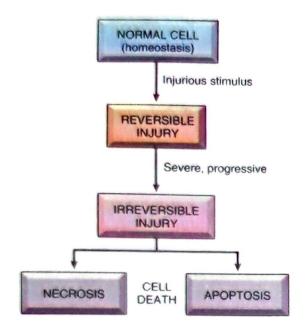
در رشته پاتولوژی (اسیبشناسی) علل بیماریها و تغییرات مربوطه در سطوح سلولها، بافتها و اندامها که سبب ایجاد علائم و نشانههای بیمار میگردند مورد بررسی قرار میگیرند. دانشجویان در طول مطالعه علم پاتولوژی و پزشکی به دو واژه مهم برخورد خواهند کرد:

• اتبولوژی به علل زمینهای و عوامل تغییردهندهای اشاره دارد که مسئول شروع و پیشرفت یک بیماری هستند. امروزه ثابت شده است که بسیاری از بیماریهای شایع از جمله فشارخون بالا، دیابت و سرطان در اثر ترکیبی از عوامل ژنتیکی به ارث رسیدهٔ مستعدکننده و محرکهای محیطی مختلف ایجاد می شوند. درک عوامل ژنتیکی و محیطی زمینهساز بیماریها هدف اصلی پزشکی نوین میباشد.

• باتوزنز (بیماریزایی) به مراحل ایجاد و پیشرفت یک بیماری اطلاق می شود، بدین معنی که چگونه عوامل مسبب بیماری با ایجاد تغییرات سلولی و مولکولی باعث بروز اختلالات عملکردی و ساختمانی ویژهٔ هر بیماری می شوند. اتیولوژی علت ایجاد بیماری را توضیح می دهد، در حالی که پاتوژنز به چگونگی ایجاد بیماری میپردازد (شکل 1-7).

تعریف اتیولوژی و پاتوژنز بیماری نه تنها برای درک بیماری الزامی است بلکه بنیانی جهت یافتن درمانهای منطقی و اقدامات پیشگیرانه مؤثر میباشد. بدین ترتیب علم پاتولوژی بنیان علمی پزشکی را فراهم می آورد.

پاتولوژیستها تغییرات موجود در ظاهر ماکروسکوپیک و میکروسکوپیک (ریختشناسی) سلولها و بافتها و تغییرات بیوشیمیایی مایعات بدن (نظیر خون و ادرار) را به منظور



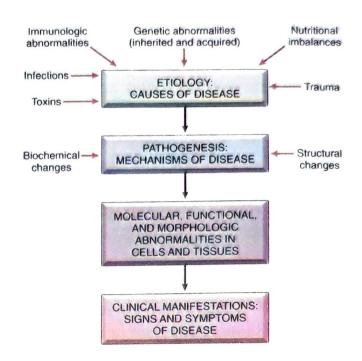
شکل ۲-۲ توالی آسیب سلولی برگشتپذیر و مرگ سلول. نکروز و آپوپتوز دو مسیر اصلی مرگ سلول هستند و با جزئیات بیشتر در ادامه مطلب مورد بحث قرار میگیرند.

در صورتی که فشار وارد بر سلول فراتر از توانایی سازگاری سلول باشد یا فشار وارد شده از خارج سلول فی نفسه مضر باشد، سلول دچار آسیب می شود (شکل ۲-۲). آسیب سلولی تا یک حد مشخص، قابل برگشت است و سلول توانایی بازگشت به وضعیت پایدار اولیه را دارد؛ امّا اگر، استرس دایمی، شدید یا ناگهانی باشد، سلول دچار آسیب غیرقابل برگشت شده و درنهایت می میرد. مرگ سلول یکی از مهم ترین وقایع سیربیماری در تمام بافتها و اعضا بوده و مرگ سلول علل متنوعی دارد، ازجمله ایسکمی (فقدان جریان خون رسانی)، عفونتها، سموم، و واکنشهای ایمنی. همچنین مرگ سلول یک روند طبیعی و ضروری در تشکیل همچنین مرگ سلول یک روند طبیعی و ضروری در تشکیل بافتهای جنین، تکامل اعضا، و حفظ هومئوستاز می باشد.

از آنجایی که آسیب به سلولها اساس همه بیماریها است، ما در این فصل ابتدا علل، مکانیسهها، و نتایج اشکال گوناگون آسیب حاد سلول ازجمله آسیب برگشتپذیر و مرگ سلول را مورد بحث قرار میدهیم. سپس به بررسی سازگاریهای سلولی نسبت به استرس میپردازیم و بحث را با بررسی دو فرآیند دیگر که سلولها و بافتها را تحت تأثیر قرار میدهند به پایان میبریم: رسوب مواد غیرطبیعی و پیری سلول.

علل آسيب سلولي

عللی که باعث ایجاد آسیب سلولی میشوند از ترومای واضح فیزیکی مثلاً در اثر تصادف با وسیله نقلیه موتوری تا وجود یک



شعکل ۱-۲ مراحل تکامل یک بیماری. تنها علل اصلی منتخب (اتیولوژیها) نشان داده شدهاند.

پایهریزی تشخیص بیماری و راهنمای درمان بیماری شناسایی میکنند. پاتولوژیستها به منظور درک تغییرات به وجود آمده در بیوشیمی، ساختمان و عملکرد سلولها، بافتها و اعضای بدن در پاسخ به آسیب، از طیفی از تکنیکهای مورفولوژیک، مولکولی، و سایر روشها استفاده میکنند. در این فصل کار خود را با بحث پیرامون ناهنجاریهای سلولی القا شده به وسیله طیفی از استرسها و اختلالات داخلی (مثلاً ژنتیک) و خارجی (مثلاً محیطی) آغاز میکنیم.

مروری بر پاسخ سلول به استرس و محرکهای سمی

سلولها فعالانه با محیط پیرامون خود برهمکنش میکنند و به بهطور ثابت در پاسخ به تغییر نیازها و فشارهای وارده از محیط خارج سلولی ساختمان و عملکرد خود را تعدیل میکنند. سلولها سعی دارند محیط داخل سلولی خود را در یک محدودهٔ نسبتاً باریک از متغیرهای فیزیولوژیک حفظ کنند؛ به عبارت دیگر، سلول هومئوستاز طبیعی خود را حفظ میکند. هنگامی که سلول با سترسهای فیزیولوژیک (مثل بار کاری افزایش یافته در قلب) یا استرسهای بالقوه آسیبزا (مثل محرومیت از مواد مغذی) برخورد میکند، می تواند با ایجاد یک وضعیت ثبات دار جدید خود را سازگار کرده و با حفظ عملکرد خود به حیات خود ادامه دهد.

نقص ژنی منفرد که سبب بروز نقص آنزیمی زمینهساز یک بیماری متابولیکی اختصاصی می شود، متفاوت است. اکثر محرکهای آسیبرسان را می توان به صورت دستههای زیر دستهندی نمود.

هیپوکسی و ایسکمی. هیپوکسی که به کمبود اکسیژن اشاره دارد و ایسکمی که بهمعنی کاهش خونرسانی است، از شایع ترین علل آسیب سلول هستند. هردو موجب محرومیت بافتها از اکسیژن می شوند و ایسکمی علاوه براین موجب کمبود مواد مغذی ضروری و تولید متابولیتهای سمی می گردد. ایسکمی ناشی از انسداد شریانی شایع ترین علت هیپوکسی است، اما کمبود اکسیژن در اثر اکسیژناسیون ناکافی خون نیز ایجاد می شود؛ مثلاً اکسیژن در اثر اکسیژناسیون علت هیپوکسی اخرفیت حمل در طیفی از بیماری های مؤثر بر ریه یا کاهش ظرفیت حمل اکسیژن خون در آنمی با هر علتی یا مسمومیت با CO.

سموم (توکسینها). مواد بالقوه سمی روزانه در محیط پخش می شوند؛ این مواد عبارتند از: آلودگیهای هوا، حشره کشها، مونوکسید کربن (CO)، آزبست، دود سیگار، اتانول، و داروها. بسیاری از داروها در دوزهای درمانی می توانند آسیب سلولی یا بافتی ایجاد کنند؛ این امر در بیماران حساس یا در بسیاری از افرادی که دارو را بیش از اندازه یا به شکلی نامناسب مصرف افرادی که دارو را بیش از اندازه یا به شکلی نامناسب مصرف می کنند رخ می دهد (فصل ۷). حتی مواد بی خطری مانند گلوکز، نیز می توانند سمی باشند.

عبوامل عفونی. همه انواع پاتوژنهای بیماریزا شامل ویروسها، باکتریها، قارچها، و تکیاختهها میتوانند به سلولها آسیب برسانند. مکانیسمهای آسیب سلولی ایجاد شده به وسیله این عوامل گوناگون در فصل ۹ بحث شدهاند.

واکنشهای ایمونولوژیک. اگر چه سیستم ایمنی به عنوان دفاع بدن در برابر میکروبهای پاتوژن عمل میکند، ولی خود واکنش ایمنی نیز ممکن است باعث آسیب سلولی و بافتی شود. نمونههای آن عبارتند از: واکنشهای خودایمنی علیه بافتهای خودی و واکنشهای آلرژیک علیه مواد موجود در محیط و پاسخهای ایمنی بیش از حد یا مزمن به میکروبها (فصل ۵). در تمام این موقعیتها، پاسخهای ایمنی موجب بروز واکنشهای التهابی میشوند که اغلب علت آسیب وارده به سلولها و بافتها التهابی میشوند که اغلب علت آسیب وارده به سلولها و بافتها

نقایص ژنتیکی. نقایص ژنتیکی ممکن است منجر به تغییرات پاتولوژیک واضحی از قبیل نقص عضوهای مادرزادی شوند، مانند آنچه در سندرم داون دیده می شود، یا منجر به تغییراتی ظریف و کوچک مانند جایگزینی یک اسید آمینه منفرد در هموگلوبین S در کمخونی سلول داسی شکل گردند (فصل ۷). نقایص ژنتیکی ممکن است به دلیل کمبود پروتئینهای عملکردی باعث آسیب سلولی شوند، نظیر کمبود آنزیمها در

خطاهای مادرزادی متابولیسم، یا تجمع DNA یا پروتئینهای آسیبدیده که هر دوی آنها اگر فراتر از قدرت ترمیم سلول باشند باعث مرگ سلول میشوند.

عدم تعادلهای تغذیهای. کمبود پروتئین ـ کالری در میان جوامع فقیر یک علت اصلی آسیب سلولی باقی مانده است، و کمبود ویتامینهای خاص حتی در جوامع صنعتی که استانداردهای زندگی بالایی دارند، ناشایع نیست (فصل ۸). از قضا، دریافت بش از حد مواد غذایی (پرخوری) ممکن است منجر به چاقی شود و نیز یک عامل زمینهساز مهم در بسیاری از بیماریها مانند دیابت شیرین نوع ۲ و آترواسکلروز می باشد.

عوامل جسمانی. تروما، دمای بسیار بالا یا پایین، پرتوتابی، شوک الکتریکی، و تغییرات ناگهانی فشار جو همگی تأثیرات گستردهای روی سلولها دارند (فصل ۸).

پیری. روند پیر شدن سلول منجر به کاهش قدرت پاسخدهی سلول به استرس و در نهایت مرگ سلولها و ارگانیسمها می شوند. مکانیسمهای اختصاصی زمینه ساز پیرشدن سلول در پایان این فصل به طور جداگانه بررسی خواهند شد.

با این مقدمه، به بحث پیرامون پیشرفت و تظاهرات مورفولوژیک آسیب سلول میپردازیم و در ادامه به بررسی مکانیسمهای بیوشیمیایی در آسیب ناشی از محرکهای سمی گوناگون خواهیم پرداخت.

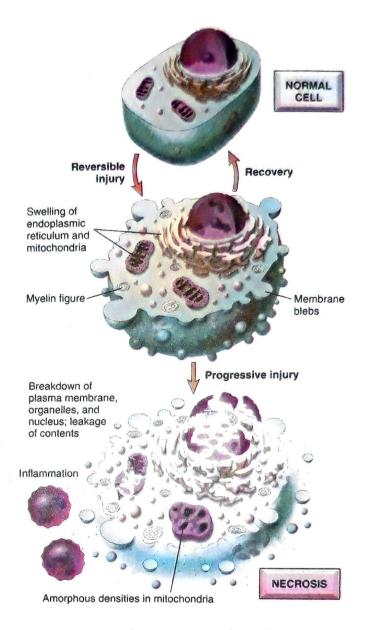
توالی وقایع در آسیب سلول و مرگ سلول

اگرچه محرکهای آسیبرسان مختلف از طریق مکانیسمهای بیوشیمیایی گوناگونی به سلولها آسیب میرسانند، اما همگی تمایل دارند تا موجب القای یک توالی کلیشهای از تغییرات مورفولوژیک و ساختاری در بیشتر انواع سلولها بشوند.

آسيب برگشت پذير سلول

آسیب برگشتپذیر مرحلهای از آسیب سلول است که در آن عملکرد و مورفولوژی آشفته شده سلول آسیبدیده درصورت حذف محرک آسیبرسان می تواند به حالت طبیعی بازگردد (شکل ۳–۲). در آسیب قابل برگشت معمولاً سلولها و اندامکهای درون سلولی متورم می شوند؛ این تورم به دلیل ورود آب به آنها درنتیجه نارسایی پمپهای یونی وابسته به انرژی در غشای پلاسمایی رخ می دهد و منجر به ناتوانی سلولها و اندامکهای درون سلولی در حفظ هومئوستاز یونی و مایعات خود می گردد. در برخی از شکلهای آسیب، اندامکها و لیپیدهای تخریب شده ممکن است در داخل سلولهای آسیب، اندامکها و لیپیدهای تخریب شده ممکن است در داخل سلولهای آسیب، اسیب دیده تجمع یابند.

Telegram : >>> @khu_medical كَانَالُ تَلْكُرام



شعکل ۳-۳ آسیب برگشتپذیر سلول و نکروز. تغییرات سلولی اصلی که مشخصه آسیب برگشتپذیر سلول و نکروز هستند نشان داده شدهاند. طبق قرارداد این گونه در نظر گرفته شده است که اگر محرک آسیبرسان حذف نشود، آسیب برگشتپذیر به نکروز تبدیل می شود و به اوج خود می رسد.

ربختشناسي

دو الگـــوی ریــختشناختی اص<mark>ــلی مــربوط بــه آســیب</mark> قابلبرگشت سلول عبارتند از: تور<mark>م سلولی و تغییر چربی.</mark>

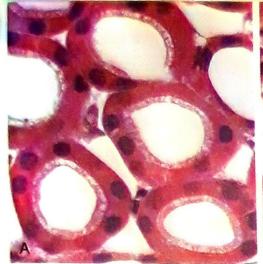
• تورم سلولی (شکل ۴۵-۲)، معمولاً در آسیب سلولی مرتبط با افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی دیده می شود. شناسایی این تغییر ریختشناسی از طریق

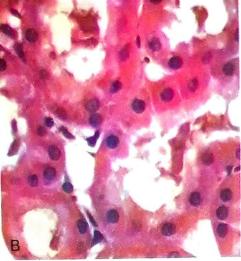
میکروسکوپ نوری مشکل است و ممکن است در سطح یک اندام بهتر نمایان باشد. هنگامی که تمام سلولهای یک عضو گرفتار باشند، رنگپریدگی (در نتیجه فشار وارده به مویرگها)، افزایش قوام و افزایش وزن عضو دیده می شود. از دریچه میکروسکوپ، واکوئلهای شفاف کوچکی را در سیتوپلاسم می توان مشاهده کرد، این واکوئلها، تکههای متسع یا کنده شده شبکه اندوپلاسمیک هستند. این الگوی آسیب غیرکشنده را گاهی تغییر هیدروپیک یا استحالهٔ توام با عبرکشنده را گاهی تغییر هیدروپیک یا استحالهٔ توام با حباب دارشدن می منامند.

• تعییر چربی با ظهور واکوئلهای چربی حاوی تریگلیسیرید در سیتوپلاسم آشکار میشود. این تغییر اساساً در اندامهایی مشاهده میشود که در متابولیسم چربی شرکت دارند (نظیر کبد). در فصل ۱۶ بیشتر مورد بحث قرار گرفته است.

سیتوپلاسم سلولهای آسیبدیده همچنین ممکن است قرمزتر (ائوزینوفیلیک) بشوند؛ تغییری که با پیشرفت به سمت نکروز (در ادامه توضیح داده شده است) نمایان تر می گردد. سایر تغییرات درون سلولی مرتبط با آسیب سلول (شکل ۲-۳) عبارتند از: (۱) تغییرات غشای پلاسمایی نظیر حبابدارشدن، صاف شدن یا تخریب میکروویلیها، و گسستگی اتصالات بین سلولی؛ (۲) تغییرات میتوکندریایی نظیر تورم و ظهور ذرات میتراکم و بی شکل غنی از فسفولیپید؛ (۳) اتساع شبکه اندوپلاسمیک توام با کنده شدن ریبوزومها و تیجزیه پلیزومها؛ و (۴) تغییرات هستهای به صورت انبوه شدن کروماتین. در سیتوپلاسم ممکن است تودههای فسفولیپیدی به نام اجسام میلین دیده شوند که از غشاهای سلولی آسیب دیده مشتق می شوند.

در برخی شرایط محرکهای بالقوه آسیبرسان سبب ایجاد تغییرات اختصاصی در اندامکهای سلولی نظیر ER میشوند. شبکه اندوپلاسمیک صاف در متابولیسم مواد شیمیایی مختلف نقش دارد و سلولهایی که در معرض این مواد شیمیایی قرار میگیرند به عنوان یک پاسخ تطبیقی که میتواند عواقب عملکردی مهمی داشته باشد دچار هایپرتروفی ER میشوند. بهطور مثال، بسیاری از داروها ازجمله باربیتوراتها (که در گذشته به شکل شایعی به عنوان آرام بخش مورد استفاده قرار میگرفتند







شکل ۴-۴ تغییرات مورفولوژیک آسیب قابل برگشت و غیرقابل برگشت سلول (نکروز). A. توبولهای طبیعی کلیه با سلولهای اپی تلیال زنده. B. مراحل اولیه (قابل برگشت) آسیب ایسکمیک به صورت ظهور حبابهایی در سطح سلولها، افزایش ائوزینوفیلی سیتوپلاسم، و گهگاه تورم سلولها. C. آسیب نکروتیک (غیرقابل برگشت) سلولهای اپی تلیال، به صورت محو شدن هستهها و تکهتکهشدن سلولها و نشت محتویات آنها.

و هنوز به عنوان درمان برخی از اشکال صرع مورد استفاده قرار می گیرند) توسط سیستم اکسیداز چند عملکردی سیتوکروم P-450 در شبکه اندوپلاسمیک صاف کبد متابولیزه می شوند. استفاده درازمدت از باربیتوراتها سبب ایجاد تحمل می شود به گونهای که برای دستیابی به همان اثر نیاز به مصرف دوزهای بالاترى از دارو مى باشد. علت اين امر افزايش حجم (هایپرتروفی) ER صاف هپاتوسیتها و به دنبال آن افزایش فعالیت أنزیمی P-450 می باشد. با وجود اینکه تغییرات وابسته به P-450 اغلب "سمزدا" تلقی می شوند، اما بسیاری از ترکیبات پس از این فرایند سمی تر می شوند. مثال این امر تتراکلرید کربن (CCl₄) است که در ادامه مورد بحث قرار می گیرد. سلول هایی که به یک نوع دارو عادت پیدا کردهاند، ظرفیت بیشتری جهت متابولیزه کردن ترکیبات دیگر توسط همان سیستم آنزیمی دارند. بدین ترتیب، در صورتی که بیمارانی که جهت درمان صرع فنوباربیتال مصرف می کنند میزان دریافت الکل خود را افزایش دهند، ممکن است دچار کاهش سطح خونی داروی ضد تشنج به زیر سطح درمانی شوند. علت این امر القای شبکه اندوپلاسمیک صاف در پاسخ به الکل است.

در صورتی که آسیب پایدار بماند یا بیش از قدرت ترمیم سلول باشد، سلول به «نقطه بدون بازگشت^۱» میرسد که مرگ سلول را در پی دارد. ارتباط بالینی این پرسش بدیهی و آشکار میباشد؛ اگر تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی پیشبینی کننده مرگ سلول شناسایی شوند، امکان طراحی راهبردهایی برای جلوگیری کردن از تبدیل شدن آسیب قابل برگشت به آسیب جلوگیری کردن از تبدیل شدن آسیب قابل برگشت به آسیب

غیرقابل برگشت سلول فراهم می شود. اگر چه هیچگونه الگوی بیوشیمیایی یا مورفولوژیک به طور قطع نشان دهندهٔ برگشت ناپذیری نیست، امّا سه پدیده همیشه برگشت ناپذیر تلقی می شوند: عدم تو انایی در بازگرداندن اختلال کارکرد میتوکندری (فقدان فسفریلاسیون اکسیداتیو و تولید ATP) حتی پس از برطرف شدن آسیب اولیه، ازدست رفتن ساختار و عملکردهای غشای پلاسمایی و غشاهای درونسلولی، و ازدست رفتن تمامیت ساختاری DNA و کروماتین. همانگونه که در ادامه با جزئیات بیش تری بیان خواهد شد، آسیب غشای لیزوزوم منجر به بیش تری بیان خواهد شد، آسیب غشای لیزوزوم منجر به تخریب آنزیمی سلول آسیبدیده که مشخصه نکروز است می شود.

مرگ سلول

هنگامی که سلولها آسیب میبینند، با مکانیسمهای مختلفی که به ماهیت و شدت آسیب بستگی دارند، میمیرند:

• آشفتگیهای شدید مانند نبود اکسیژن و ذخیره غذایی و عملکرد سموم، منجر به شکلی سریع و غیرقابل کنترل از مرگ میشوند که مرگ «ناگهانی» سلول نامیده میشود. تظاهر ریختشناسی مرگ ناگهانی سلول نکروز نام دارد (در یونانی نکروز به معنی مرگ است) (جدول ۱-۲). نکروز مسیر اصلی مرگ سلول در بسیاری از آسیبهای شایع مانند آسیبهای ناشی از ایسکمی، تماس با سموم، عفونتهای

آسیب سلول، مرگ سلول، و سازگاری سلول

جدول ۲-۱ ویژگی های نکروز و آپویتوز

ويزكى	نكروز	آپوپتوز
اندازه سلول	بزرگشده (متورم)	كاهش يافته (چروكيده)
هسته	پیکنوزیس ← کاریورکسیز ← کاریولیز	تکه تکه شدن هسته به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم
غشاي پلاسمايي	آسيبديده	دست نخورده؛ تغییر در ساختمان غشا، به ویژه از نظر
		جهتگیری چربیها
محتويات سلول	هضم آنزیمی؛ ممکن است به خارج از سلول نشت	دستنخورده؛ ممكن است به صورت اجسام أپوپتوتيک از
	كنند	سلول جدا شوند
التهاب مجاور	شايع	وجود ندارد
نقش فیزیولوژیک یا پاتولوژیک	هـمیشه پـاتولوژیک (درنـهایت مـنجر بـه اَسـیب	اغلب فیزیولوژیک، وسیلهای برای حذف سلولهای
	غیرقابل برگشت سلول میشود)	ناخواسته؛ ممكن است پس از برخى اشكال أسيب سلولى
		پاتولوژیک باشد، به ویژه اَسیب DNA و پروتئین.

گوناگون، و تروما می باشد. به طور سنتی نکروز به عنوان نتیجه نهایی و غیرقابل اجتناب یک آسیب شدید در نظر گرفته میشود که فراتر از [قدرت سلول] در برطرف کردن آن است و توسط مکانیسمهای بیوشیمیایی یا پیامهای اختصاصی تنظیم نمی شود؛ به بیانی دیگر، به دلیل اینکه آسیب وارده بسیار شدیدتر از آن است که قابل ترمیم باشد و بسیاری از اجزای سلولی به سادگی از کار میافتند یا از هم گسیخته می شوند، نکروز به صورت ناگهانی رخ می دهد. در مقابل زمانی که آسیب شدت کمتری دارد، یا زمانی که در طی فرآیندهای طبیعی نیاز است تا سلولها حذف شوند، سلول ها مجموعهای دقیق از مسیرهای مولکولی را فعال می کنند که با مرگ به اوج خود می رسند. از آنجایی که این نوع از مرگ سلول می تواند به وسیله مواد درمانی یا جهشهای ژنتیکی دستکاری شود، مرگ «تنظیمشده» سلول نامیده می شود. تظاهر ریخت شناسی بیشتر انواع مرگ تنظیم شده سلول به صورت آپوپتوز است (جدول ۱-۲ را ببینید). در برخی موارد مرگ تنظیم شده سلول جنبههایی از نکروز و آپوپتوز را همزمان نشان میدهد و در این موارد نکرویتو زنامیده می شود. کشف این اشکال مرگ سلول که پیش از این ناشناخته بودند و توسط ژنها و مسیرهای پیامرسانی قابل شناسایی تنظیم شده بودند، نشان داد که مرگ سلول می تواند یک فرآیند کنترل شده باشد. ایده مرگ سلولی تنظیم شده همچنین این امکان را فراهم کرد که بتوان مسیرهای مولکولی خاصی به شکل درمانی هدفگذاری کرد تا مانع از دست رفتن سلولها در شرایط پاتولوژیک شود. آپوپتوز فرآیندی است که سلولهای دارای طیفی از اختلالات داخلی را حذف میکند

و موجب به پیش رفتن پاکسازی قطعات سلولهای مرده بدون برانگیختگی واکنش التهابی میشود. این شکل از خودکشی «پاک» سلول در شرایط پاتولوژیک و هنگامی که DNA یا پروتئینهای سلول به شکلی غیرقابل ترمیم آسیب دیدهاند یا سلول از پیامهای ضروری برای بقا مرحوم شده است رخ میدهد. اما برخلاف نکروز که همواره حاکی از یک فرآیند پاتولوژیک است، آپوپتوز در بافتهای سالم نیز رخ میدهد. آپوپتوز موجب حذف سلولهای ناخواسته در طی تکامل طبیعی و حفظ تعداد پایدار سلولها میشود و بنابراین ضرورتاً همراه با آسیب پاتولوژیک سلول نمی باشد. این انواع مرگ فیزیولوژیک سلول، مرگ برنامه ربزی شده سلول نیز نامیده می شوند.

توجه به این نکته مهم است که عملکرد سلولی ممکن است بسیار پیش از آن که مرگ سلولی رخ دهد، ازدست رفته باشد و تغییرات ریختشناسی آسیب (یا مرگ) سلول مدت زمانی طولانی بعد از ازدست رفتن عملکرد و حیات سلول نمایان شوند (شکل ۵–۲). به عنوان نمونه سلولهای میوکارد ۱ تا ۲ دقیقه پس از ایسکمی، توانایی منقبض شدن را از دست میدهند، گرچه تا ۲۰ الی ۳۰ دقیقه پس از شروع ایسکمی همچنان زنده هستند. الی ۳۰ دقیقه پس از شروع ایسکمی همچنان زنده هستند. تغییرات مربوط به مرگ سلولهای میوکارد پس از ۲ تا ۳ ساعت در میکروسکوپ نوری ظاهر میگردد.

نكروز

نکروز نوعی از مرگ سلول است که طی آن یکپارچگی غشای سلول از بین میرود و با نشت محتویات سلول، بلافاصله سلول تک تک علل نکروز سلول را بررسی میکنیم مورد بحث قرار میگیرند.

ريختشناسي

نکروز با تغییرات سیتوپلاسم و هسته سلولهای آسیب دیده مشخص میشود (شکلهای ۳-۲ و ۲-۴ C).

• تعییرات سیتوپلاسمی. در سلولهای نکروتیک ائــوزینوفیلی زیــادی دیــده مــیشود (رنگ آمــیزی قرمزرنگ با رنگ ائوزین ـ حرف E در رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین [H&E]) که تا حـدی نـاش**ی ا**ز افزایش اتصال ائوزین به پروتئینهای سیتوپلاسمی دناتوره و تا حدی ناشی از کاهش بازوفیلی که بـهطور طبیعی به دلیل ریبونوکلئیک اسید (RNA) سیتوپلاسم است (بازوفیلی رنگ آمیزی آبی رنگ با رنگ هماتوکسیلین است _ حرف H در "H&E") می باشد. سلولها در مقایسه با سلولهای زنده ظاهر شیشهای و یکنواخت تری دارند که عمد تأبه دلیل ازبین رفتن ذرات کهرنگتر گلیکوژن است. اجسام میلینی در سلولهای نکروتیک در مقایسه با سلولهای مبتلا به آسیب برگشتیذیر برجستهتر میباشند. هنگامی که آنزیمها اندامکهای سیتوپلاسمی را هضم کردند، سیتوپلاسم واکوئلدار شده و نمای بیدخورده پیدا مى كند. زير ميكروسكوب الكتروني غشاى پلاسمايي و غشاى اندامكهاى سلولها منقطع مىباشد، اتساع قابل توجه میتوکندری همراه با نمایان شدن تراکمهای بزرگ بیشکل، اختلال در لیزوزومها و اشکال میلینی داخل سیتوپلاسمی دیده میشود.

تغییرات هسته ای. تغییرات هسته ای یکی از سه الگوی زیر را به خود می گیرند که همگی ناشی از شکست DNA و کروماتین می باشند. پیکنوز با چروکیده شدن هسته ای و افزایش بازوفیلی مشخص می گردد؛ DNA به شکل یک توده چروکیده تیره متراکم می شود. هسته پیکنوتیک می تواند قطعه قطعه شود؛ این تغییر کاریورکسیس نام دارد. در نهایت هسته ممکن است تحت کاریولیز آقرار بگیرد که در آن به دلیل هضم تحت کاریولیز آقرار بگیرد که در آن به دلیل هضم DNA توسط فعالیت دئوکسی ریبونوکلئاز (DNase) بازوفیلی از بین می رود. هسته سلول مرده طی ۱ تا ۲ بازوفیلی از بین می رود.

Reversible cell injury changes micros char Cell function

Cell death function

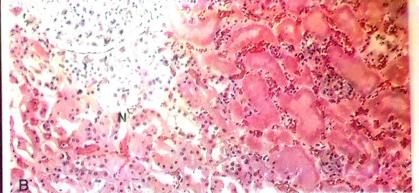
Cell death characteristics and characteristics are considered by the cell injury changes micros characteristics and characteristics are cell injury characteristics. Cell death function characteristics are cell injury characteristics.

ارتباط بین عملکرد سلول، مرگ سلول، و تغییرات آسیب سلولی. توجه کنید که سلولها ممکن است پس از سلولی به سرعت عملکرد خود را از دست دهند، گرچه ستند و آسیب بالقوه قابل برگشت است؛ با طولانی شدن سلولی در نهایت آسیب غیرقابل برگشت و مرگ سلولی سلولی ده موجنین توجه کنید که مرگ سلولی به طور مشخص قبل از اختاری، میکروسکوپ نوری، و تغییرات مورفولوژیک در ظاهر سلول ایجاد می شود.

ود (شکل ۳-۲). محتویات سلولی نشت کرده از مرده در طی نکروز اغلب سبب بروز یک واکنش میزبان به نام التهاب میشوند که جهت حذف مرده و آغاز فرآیند ترمیم رخ میهد (فصل ۳). که سبب تجزیه سلول میشوند ممکن است از خود سلول و یا از لیزوزومهای لوکوسیتهایی که به یی از واکنش التهابی نسبت به سلولهای مرده به فراخوانده شدهاند منشأ گیرند. نکروز اغلب نقطه یب قابل برگشت سلولی است که قابل اصلاح

سمهای بیوشیمیایی نکروز براساس محرکهای گوناگون، فرق میکنند. این مکانیسمها عبارتند از: تولید انرژی به شکل ATP به دلیل کاهش ذخیره آسیب میتوکندریایی؛ آسیب به غشاهای سلولی ی پلاسمایی و غشاهای لیزوزومی که منجر به نشت سلولی شامل آنزیمها میگردد؛ آسیب برگشتناپذیر به تثینها، و اسیدهای نوکلئیک سلولی که ممکن است تثینها، و اسیدهای نوکلئیک سلولی که ممکن است بندهای واکنشگر اکسیژن (ROS) ایجاد شود؛ و سایر مکانیسمهای بیوشیمیایی در ادامه و هنگامی که





شیکل ۶-۲ نکروز انعقادی. (A) انفارکتوس گوهای شکل کلیه (زرد) همراه با حفظ ساختمان کلی کلیه. (B) نمای میکروسکوپیک لبه انفارکتوس، همراه با کلیه طبیعی (N) و سلولهای نکروزه منطقه دچار انفارکتوس (I). سلولهای نکروزه ساختمان کلی خود را علیرغم محوشدن هسته ها و حضور ارتشاح التهابی حفظ نموده اند (تشخیص آنها از یکدیگر با این درجه از بزرگنمایی مشکل است).

سرنوشت سلولهای نکروتیک. سلولهای نکروتیک ممکن است برای مدت زمان کوتاهی باقی بمانند و یا توسط آنزیمها هضم شده و از بین بروند. سلولهای مرده توسط اجسام میلینی جایگزین میشوند که یا توسط سایر سلولها فاگوسیته شده و یا بیشتر تجزیه میشوند و به اسیدهای چرب تبدیل میگردند. این اسیدهای چرب به نمکهای کلسیمی متصل میگردند که میتواند در نهایت سبب کلسیفیه شدن سلولهای مرده گردد.

الكوهاى مورفولو زيك نكروز بافتى

در شرایط دشوار پاتولوژیک، نواحی وسیعی از یک بافت یا حتی تمامی اندامها ممکن است دچار نکروز شوند. این اتفاق ممکن است در همراهی با ایسکمی قابل ملاحظه، عفونتها، و برخی واکنشهای التهابی رخ دهد. چندین الگوی جداگانه پاتولوژیک از نکروز بافتی وجود دارد که ممکن است نشانههای اتیولوژیک (سببشناختی) را فراهم کنند. اگرچه اصطلاحی که در مورد توصیف الگوهای مذکور به کار برده میشود منعکس کننده مکانیسمهای زمینهای آنها نیستند، ولی هنوز اغلب استفاده شده و مفاهیم ضمنی آنها توسط پاتولوژیستها و متخصصین بالینی استفاده می شوند.

اريختشناسي

بیشتر انواع نکروز که در اینجا شرح داده شدهاند نمای گراس مجزایی دارند؛ اما نکروز فیبرینوئید یک استثنا است و تنها با آزمایش بافتشناسی قابل تشخیص است.

نکروز انعقادی ٔ نوعی نکروز است که در آن با اینکه سلولهای بافت مردهاند امّا طرح ساختمانی اصلی بافت، حداقل برای چند روز باقی میماند (شکل ۲-۶). در این نوع نکروز، بافت دچار نکروز، قوام خود را حفظ مى كند. احتمالاً به اين دليل كه آسيب نه تنها باعث تغيير ماهيت پروتئينهاي ساختماني بلكه باعث تغيير ماهیت آنزیمها نیز می شود و در نتیجه پروتئولیز سلولهای مرده مهار میگردد. در نتیجه سلولهای ائوزينوفيليك بدون هسته تا چند روز الى چند هفته پابرجا میمانند. لکوسیتها به محل نکروز فراخوانده میشوند و در نهایت سلولهای مرده به وسیله عملکرد آنزيمهاي ليزوزومي لكوسيتها هضم ميشوند. سيس بقایای سلولی به وسیله فاگوسیتوز که در ایندا توسط نوتروفیلها و ماکروفاژها صورت میگیرد. حذف مىشوند. نكروز انعقادى مشخصة مناطق انفاركتوس یافته (مناطق دچار نکروز ایسکمیک) اعضای توپر 🔑 غیر از مغز میباشد.

نگروز میعانی ۱ مشخصه عفونتهای موضعی با کتریایی یا گاهی عفونتهای قارچی است زیرا میکروبها سبب تحريك تجمع سريع سلولهاي التهابي شده و آنزیمهای گلبولهای سفید سبب هضم (میعانی شدن) بافت می گردند. به دلایل نامشخص، مرگ سلولهای سیستم عصبی مرکزی در اثر هیپوکسی منجر به نکروز میعانی میشود (شکل ۷-۲). بیماریزایی این فرایند هر چه که باشد، در نکروز میعانی کل سلولهای مرده هضم شده و باعث تبدیل بافت به یک توده مایع دارای ویسکوزیته می شود که در نهایت به وسیله فاگوسیتها برداشته میشود. اگر این روند توسط التهاب حاد شروع شده باشد (مثلاً در یک عفونت با کتریایی)، ماده حاصله اغلب زرد کرمی بوده و **چرک**^۲ نامیده مے شود

اگر چه **نکروز گانگرنی^۳ یک ال**گوی متمایز مرگ سلولی نیست، امّا هنوز بهطور شایع از این اصطلاح در طب بالینی استفاده میشود. این اصطلاح معمولاً به نکروز انعقادی ناشی از ایسکمی لایههای مختلف یک اندام که معمولاً اندام تحتانی است اشاره میکند. هنگامی که عفونت با کتر پایی به این نکروز انعقادی اضافه می گردد، ظاهر آن در اثر عمل باکتریها و گلبولهای سفید به یک حالت میعانی تبدیل شده و به آن گانگرن مرطوب مى گويند.

نکروز پنیری^۵ اغلب در کانونهای عفونت سلی دیده می شود. اصطلاح «پنیری» به خاطر نمای ظاهری منطقه نکروزه است که به صورت سفید متمایل به زرد و شكننده (شبيه ينير) مى باشد (شكل ٨-٢). از لحاظ میکروسکویی، کانون نکروتیک به صورت تجمعی از سلولهای قطعهقطعه شده یا هضم شده همراه با ظاهر بیشکل و دانه دانه صورتی رنگ در رنگ آمیزی مقطع بافتی با H&E به نظر می رسد. برخلاف نکروز انعقادی، ساختمان بافتی بهطور کامل از بین رفته است و حدود سلولها مشخص نمی باشد. نکروز پنیری اغلب توسط تجمعي از ما كروفاژها و ساير سلولهاي التهابي احاطه شده است؛ به اين نما كه مشخصه كانون التهابي ميباشد، گرانولوم مي گويند (فصل ٣).

نکروز چربی به نواحی کانونی تخریب چربی اشاره دارد که بهطور معمول درنتیجه رهاسازی لیپازهای فعال یانکراسی به داخل جسم پانکراس و حفره



نکروز میعانی. یک انفارکتوس مغزی که حل شدن بافت شکل ۷-۲ را نشان می دهد.

پریتوئن ایجاد میشود. این فرآیند منجر به یک فوریت خطرناک شکمی به نام پانکراتیت حاد (فصل ۱۷) میگردد. در این اختلال، آنزیمهای پانکراسی که از سلولهای آسینی و مجاری آن آزاد میشوند، غشای سلولهای چربی پریتوئن را حل کرده و لیپازها استرهای تریگلیسیرید موجود در سلولهای چربی را هیدرولیز میکند. ترکیب اسیدهای چرب آزاد شده با كلسيم باعث ايجاد مناطق با ظاهر سفيد گچى مى گردد (صابونی شدن چربیها) که جراح یا پاتولوژیست را قادر میسازد که این بیماری را تشخیص دهند (شکل ۹-۲). از لحاظ بافتشناسی، کانون نکروز شامل سلولهای چربی نکروز شده با حدود مبهم همراه با رسوبات کلسیمی بازوفیلی است که توسط یک واکنش التهابي احاطه شده است.

نگروز فیبرینویید^۷ شکل خاصی از نکروز است که معمولاً در واکنشهای ایمنی دیده میشود که در آنها کمپلکسهای آنتیژن و آنتیبادی در جـدار عـروق خونی رسوب میکنند؛ اما ممکن است در هیپر تانسیون شدید نیز رخ دهد. رسوب این « کمپلکسهای ایمنی» و پروتئینهای پلاسمایی که به داخل دیواره عروق

^{1 -} liquefactive necrosis

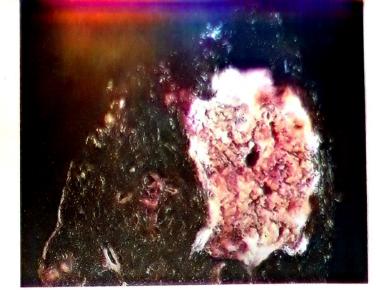
²⁻ pus

⁴⁻ wet gangrene 6- fat necrosis

³ gangrenous necrosis

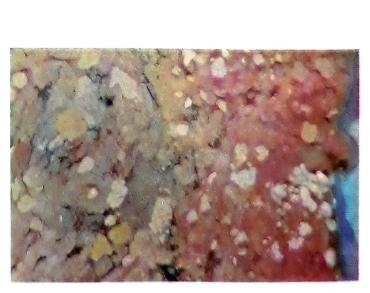
^{5 -} caseous necrosis

⁷⁻ fibrinoid necrosis

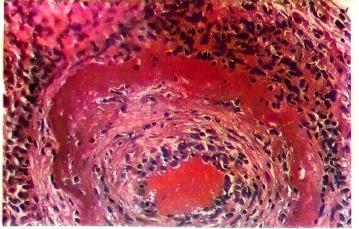


شکل ۸-۲ نکروز پنیری. یک ریه مبتلا به سل همراه با یک منطقه بزرگ از نکروز پنیری حاوی بقایای پنیری به رنگ سفید مایل به زرد.

آسیبدیده نفوذ پیدا میکنند، در رنگ آمیزی H&E منجر به ایجاد ظاهر صورتی کمرنگ و بیشکل شبیه فیبرین میگردد که پاتولوژیستها آن را فیبرینوئید مـــینامند (شکــل ۱۰-۲). در مــورد آن دســته از بیماریهای ایمونولوژیکی که این نـوع نکـروز در آنها مشاهده میگردد (نظیر پلی آرتریت ندوزا) در فصل ۵ توضیح میدهیم.



شمکل ۲-۹ نکروز چربی در پانکراتیت حاد. رسوبات سفید گچی محل های نکروز چربی را همراه با تشکیل صابون کلسیمی (صابونی شدن) در محل های تجزیه چربی مزانتر نشان می دهند.



شیکل ۱۰-۲ نگروز فیبرینوئید یک شریان در بیمار مبتلا به پلی آر تریت ندوزا. جدار شریان یک منطقه صورتی روشن نگروز را همراه با رسوب پروتئین و التهاب نشان می دهد.

نشت پـروتئینهای داخـلسلولی از طریق غشای سلولی آسیبدیده به خارج از سلول و در نهایت به داخل گردش خون و سرم وسیلهای فراهم میکند تا بتوان با استفاده از نمونههای خون و سرم بیمار نکروز اختصاصی بافت را شناسایی نمود. مثلاً، عضله قلب حاوی ایزوفرم منحصر به فردی از آنزیم کراتین کیناز و پروتئین انقباضی تروپونین است، در حالی که اپی تلیوم مجرای صفراوی کبد حاوی آنزیم آلکالین فسفاتاز و هپاتوسیتهای حاوی ترانس آمینازها هستند. وقوع آسیب غیرقابل برگشت و مرگ سلولی در این بافتها به صورت افزایش سطح سرمی پروتئینهای مذکور انعکاسیافته و آنها را به نشانگرهای مفید بالینی برای شناسایی آسیب بافتی تبدیل میکند.

آپوپتوز

آپوپتوز مسیری برای مرگ سلول است که در آن سلولها آنزیمهایی را فعال میکنند که این آنزیمها DNAی هستهای خود سلول و پروتئینهای هستهای و سیتوپلاسمی سلول را تخریب مسیکنند (شکل ۲۰۱۱). با جدا شدن تکههایی از سلول آپوپتوتیک، سلول همانطور که از نامش برمیآید، ظاهر سلولی که «اندازهاش در حال کاهش و افت تدریجی» است را پیدا میکند. غشای پلاسمایی سلول آپوپتوتیک دستنخورده باقی مانده، امّا غشا به گونهای تغییر میکند که قطعات سلولی که اجسام آپوپتوزی نامیده میشوند به شدت «خوردنی» میشوند و این امر منجر به مصرف شدن سریع آنها به وسیله فاگوسیتها این امر منجر به مصرف شدن سریع آنها به وسیله فاگوسیتها میگردد. سلول مرده و قطعاتش با حداقل نشت محتویات سلولی میگردد. سلول مرده و قطعاتش با حداقل نشت محتویات سلولی باک میشوند و به این ترتیب مرگ آپوپتوزی سلول منجر به

NORMAL

Condensation

Membrane blebs

of chromatin

APOPTOSIS

Phagocytosis of apoptotic cells

and fragments

بع بریولوزیک و پاتولوژیک مرتبط - کانی - بداره پتور

فقدان پیامرسانی عامل رشد در طی رویانزایی (مكانيسم احتمالي)

فقدان يامرساني عامل رشد ب___ازگردش ب_افتهای تكثيرشونده (مثل ابى تليوم (مكانيسم احتمالي) رودهای، لنفوسیتها در مغز

استخوان، و تیموس)

پسرفت بافتهای وابسته به سطوح کاهش یافته هورمون منجر به كاهش ييامهاى بقامى شوند هورمون (مثل اندومتريوم)

کاهش پیامهای بقا همزمان با ازبین كاهش تعداد لكوسيتها در رفتن محركهاى فعالسازى پایان پاسخهای ایمنی و

شناسایی قوی آنتی ژنهای خودی از طریق هر دو مسیر میتوکندریایی و گیرنده مرگ آپوپتوز را القا می کند

Apoptotic

Phagocyte

فــــعالسازى پـــروتئينهاى DNA سيب پروآیوپتوتیک به وسیله حسگرهای منحصر به BH3

ت جمع پروتئینهای بد ف السازی پروتئینهای تاخورده پرواپوپتوتیک بهوسیله حسگرهای مسنحصر بسه BH3، و احستمالاً

عفونتهاي ويروسى معين وسیله پروتئینهای ویروسی

شیکل ۲-۱۱ آپویتوز. تغییرات سلولی در آپویتوز نشان داده شده است. این تغییرات را با تغییرات اختصاصی مرگ نکروتیک سلول که در شکل ۳-۲ نشان داده شده بود، مقاسه کنید.

برانگیخته شدن یک واکنش التهابی نمی شود. بنابراین آپوپتوز از بسیاری جهات با نکروز متفاوت است (جدول 1-1).

علل آيويتوز

آپویتوز در حالت طبیعی در موقعیتهای زیادی روی داده و به حذف سلولهایی که بالقوه مضر هستند و سلولهایی که کارایی خود را از دست دادهاند کمک میکند (جدول ۲-۲). همچنین آپویتوز در برخی شرایط پاتولوژیک زمانی که آسیب وارده به سلول فراتر از قدرت ترمیم آن میباشد به ویژه هنگامی که DNA یا پروتثینهای سلول آسیب دیدهاند رخ میدهد؛ در این

كاسپازها را فعال مىكنند حالت سلول آسیبدیدهای که قابل ترمیم نمی باشد حذف مي گردد.

خودوا کنش گر بالقوه خطرناک فعالسازي مستقيم كاسيازها عفونتها، به ویژه برخی فعال سازی مسیر میتوکندریایی به کشتن سلول های عفونی شده به وسیله لنفوسیتهای T سیتو توکسیک که

 آپوپتوزفیزیولوژیک. در طی تکامل طبیعی یک موجود زنده برخی سلولها میمیرند و با سلولهای جدید جایگزین می شوند. در موجودات زنده بالغ، بافتهایی که به شدت تکشیر می شوند و به هورمون پاسخ می دهند دارای چرخههایی از تکثیر و ازدسترفتن سلول هستند که این چرخهها براساس سطح عوامل رشد تعیین میشوند. در این

شرایط، مرگ سلول همواره به وسیله آپوپتوز انجام می شود تا اطمینان حاصل شود که حذف سلولهای ناخواسته بدون برانگیختن پاسخ التهابی بالقوه زیان آور صورت میگیرد. در سیستم ایمنی آپوپتوز لکوسیتهای اضافی که در پایان پاسخ ایمنی به جای ماندهاند و نیز لنفوسیتهایی که آنتیژنهای خودی را شناسایی میکنند و در صورت عدم پالایش میتوانند موجب بروز بیماریهای خودایمنی شوند را حذف میکند.

آپوپتوز در شرایط پاتولو ژبک. آپوپتوز سلولهایی که بیش از توان ترمیم آسیب دیدهاند را حذف می کند. این اتفاق زمانی رخ می دهد که DNA به شدت آسیب دیده است، مثلاً پس از مواجهه با پرتوتابی یا داروهای سیتوتوکسیک. تجمع پروتئینهای بدتاخورده نیز آغازگر مرگ آپوپتوزی است؛ مکانیسمهای زمینهای به علت مرگ سلولی و اهمیت آن در بیماریها در ادامه موردبحث قرار می گیرد (در بحث استرس شبکه اندوپلاسمی). برخی مواد عفونی خاص و بهویژه برخی ویروسها مرگ آپوپتوزی سلولهای آلوده شده را القا می کنند.

مكانيسم هاى آيويتوز

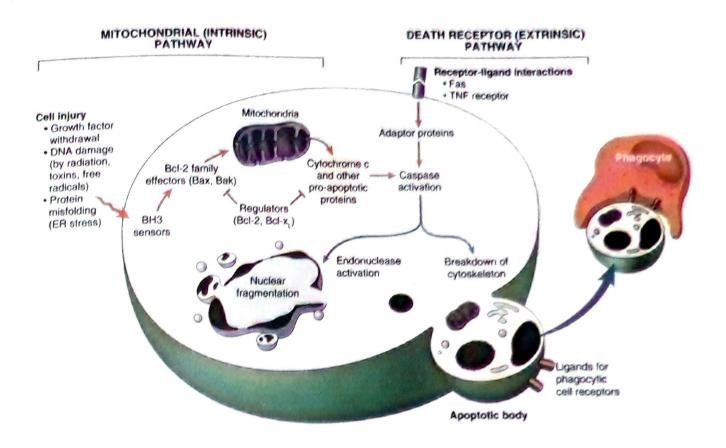
آپوپتوز به وسیله مسیرهای بیوشیمیایی که تعادل پیامهای القاکننده مرگ و بقای سلول را کنترل می کنند و درنهایت با فعالسازی آنزیمهایی به نام کاسپازها تنظیم می شود. علت نامگذاری پروتئازها این است که این آنزیمها سیستئین پروتئازهایی هستند که پروتئینها را بعد از ریشههای اسید آسپارتیک برش می دهند. دو مسیر مجزا منجر به فعال شدن کاسپازها می گردند: مسیر میتوکندریایی و مسیر گیرنده مرگ (شکل کاسپازها می گردند: مسیر میتوکندریایی و مسیر گیرنده مرگ (شکل کاسپازها می مختلفی القا شده، مولکولهای مختلفی داشته یک تحت شرایط مختلفی القا شده، مولکولهای مختلفی داشته و نقش مجزایی در فیزیولوژی و بیماری ایفا می کنند. نتیجه نهایی مرگ آپوپتوزی سلول، پاکسازی اجسام آپوپتوزی توسط فاگوسیتها می باشد.

به نظر میرسد مسیر میتوکندریایی (داخلی) مسئول آپوپتوز در بیشتر شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک میباشد. میتوکندری حاوی پروتئینهای متعددی است که قادرند آپوپتوز را القا کنند؛ از جمله سیتوکروم ی. هنگامی که غشاهای میتوکندریایی نفوذپذیر میشوند، سیتوکروم ی به بیرون از میتوکندری و به داخل سیتوپلاسم نشت پیدا میکند و موجب آغاز فعال سازی کاسپاز و مرگ آپوپتوزی میشود. خانوادهای متشکل از بیش از ۲۰ پروتئین که سرلوحه آنها 2-اBC است، نفوذپذیری میتوکندریها را کنترل میکند. در سلولهای سالم، 2-BC و پروتئین مرتبط با آن به نام Bcl-xL (که در پاسخ به عوامل رشد و سایر محرکها تولید میشوند)، تمامیت غشاهای میتوکندریایی را

حفظ می کنند و این کار را به شکل عمده با کنترل دو عضو يروآيويتوتيك خانواده يعني Bak و Bak انجام مي دهند. زمانی که سلولها از عوامل رشد و پیامهای بقا محروم می شوند، یا در معرض مواد آسیبرسان به DNA قرار می گیرند، یا مقادیر غیرقابل قبولی از پروتئین های بد تاخورده در آنها تجمع می یابد، تعدادی از حسگرها فعال میگردند. این حسگرها، پروتئینهای BH3 نامیده میشوند چرا که حاوی دومن سوم مشاهده شده در پروتئینهای خانواده Bcl هستند. این حسگرها به نوبه خود موجب جابهجایی این تعادل حساس و تقویت کننده حیات به نفع Bak و Bak پروآپویتوتیک می شوند. در نتیجه Bak و Bak دیمریزه گشته و به داخل غشای میتوکندریایی وارد می شوند و كانالهايي را تشكيل ميدهند؛ سيتوكروم c و ساير پروتئینهای میتوکندریایی از خلال این کانالها به داخل سیتوزول رها میشوند. سیتوکروم c پس از ورود به داخل سیتوزول، به همراه برخی کوفاکتورها، کاسیاز ۹- را فعال میکند. نتیجه نهایی فعال سازی یک آبشار کاسیازی است که در پایان منجر به قطعهقطعه شدن هستهای و شکلگیری اجسام آپوپتوزی میگردد.

مسیر گیرنده مرگ (خارجی) آپوپتوز. بسیاری از سلولها با بیان مولکولهای سطحی که گیرندههای مرگ نامیده مىشوند سبب تحريك أپوپتوز مىشوند. اكثر مولكولهاي مذکور اعضای خانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور (TNF) هستند. این مولکولها در قسمت سیتوپلاسمی خود ناحیهای به نام «ناحیه مرگ» دارند که مسئول تعامل با سایر پروتئینهای دخیل در مرگ سلول است. برجستهترین گیرندههای مرگ، گیرنده TNF نوع I و مولکول Fas (CD95) مى باشند. ليگاند FasL) Fas) يک پروتئين غشایی است که عمدتاً بر روی لنفوسیتهای T فعال ظاهر می شود. هنگامی که این سلول های T، سلول هایی را که مولکول Fas را بر روی سطح خود دارند شناسایی میکنند، مولکولهای Fas به لیگاند خود (FasL) متصل شده و سپس از طریق ناحیه مرگ به پروتئینهای انطباقی متصل می شوند. سپس اینها کاسپاز ۸۰ را فراخوانده و فعال می کنند و کاسپاز ۸- به نوبه خود کاسپازهای پایین دست را فعال میکند. مسیر گیرنده مرگ در حذف لنفوسیتهای خودواکنش گر و در کشتن سلولهای هدف توسط برخی لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک (CTLs) که FasL را بیان مي كنند، نقش دارد.

در هر مسیری، بعد از فعال شدن کاسپاز ۹- یا کاسپاز ۸- ۸۰ کاسپازهای دیگری برش خورده و فعال میشوند که



شعکل ۱۳-۱۳ مکانیسهای آپوپتوز. دو مسیر آپوپتوز از نظر روش القا و تنظیم با یکدیگر تفاوت دارند ولی هر دو مسیر در نهایت منجر به فعال شدن کامپازها می شوند. در مسیر میتوکندریایی، پروتئینهای فقط -BH3 به با اعضای خانواده Ecl-2 در ارتباط هستند، فقدان پیامهای بقا یا آسیب وارده به DNA یا پروتئین واحس می کنند. این پروتئینهای فقط -BH3، مولکولهای مؤثر را فعال می کنند که نفوذپذیری میتوکندریایی را افزایش می دهند. میتوکندری هماهنگ با نقص 2-Bcl و سایر پروتئینهای نگهدارنده نفوذپذیری میتوکندریایی، نشت پذیر می شود و مواد گونا گونی همچون سیتوکروم یه سیتوزول وارد می شوند و کامپازها را فعال می کنند. کامپازهای فعال شده تغییراتی را القا می کنند که منجر به مرگ و قطعه قطعه شدن سلول می شوند. در مسیر گیرنده مرگ پیام های رسیده از گیرنده های غشای پلاسمایی منجر به هم گذاری پروتئینهای انطباقی به شکل "کمپلکس پیام رسانی القای مرگ" می شود و این کمپلکس کامپازها را فعال کرده و نتیجه نهایی مشابهی را ایجاد می کند.

اهداف متعددی را برش میزنند و درنهایت آنزیمهایی را فعال میکنند که پروتئینها و هسته سلول را تخریب میکنند. نتیجه نهایی قطعهقطعه شدن سلولیای است که مشخصه آیویتوز می باشد.

پاکسازی طولهای آپوپتوتیک. سلولهای آپوپتوتیک و قطعاتشان با تولید تعدادی پیام «مرا بخور»، فاگوسیتها را به سمت خود جلب میکنند. به عنوان نمونه در سلولهای طبیعی، فسفاتیدیل سرین بر روی سطح درونی غشای پلاسمایی قرار دارد اما در سلولهای آپوپتوتیک این فسفولیپید به لایه خارجی غشا منتقل می شود و در آنجا توسط ماکروفاژهای بافتی شناسایی شده و منجر به فاگوسیتوز شدن سلولهای آپوپتوتیک می گردد. سلولهایی که به وسیله آپوپتوز می میرند عوامل محلولی نیز ترشح

میکنند که فاگوسیتها را فرا میخوانند. تغییرات غشای پلاسمایی و پروتئینهای ترشح شده موجب تسهیل پاکسازی فوری سلولهای مرده میشوند؛ پیش از آنکه سلولها دچار آسیب غشایی شده و محتویاتشان را رها کنند (که میتوانند التهاب را القا کنند). نشان داده شده است که گیرندههای ماکروفاژی متعددی در اتصال به سلولهای آپوپتوتیک و بلع آنها نقش دارند. فاگوسیتوز سلولهای آپوپتوتیک به قدری با کفایت انجام میشود که سلولهای مرده بدون بر جای گذاشتن ردپایی ناپدید میشوند و در حقیقت التهابی بروز پیدا نمیکند.

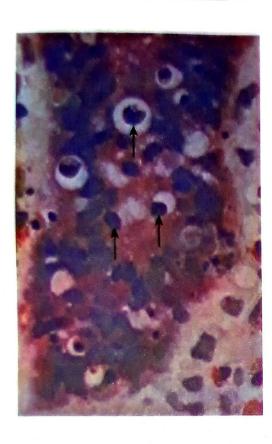
اريختشناسي

در مقاطع بافتی که با هماتوکسیلین و ائبوزین رنگ آمیزی شده اند، سلولهای آپوپتوتیک مراحل مختلفی از تراکم و تجمع کروماتین را نشان می دهند، در نهایت کاربورکسیس روی می دهد (شکل ۱۳–۲) که در سطح مولکولی به صورت قطعه قطعه شدن DNA به قطعات به اندازه نوکلئوزوم دیده می شود. سلولها به سرعت چروکیده می شوند و جوانههای سیتوپلاسمی تشکیل می دهند و به از وزیکولهای حاوی سیتوپلاسم و ارگانلهای داخل سلولی از وزیکولهای حاوی سیتوپلاسم و ارگانلهای داخل سلولی هستند که به وسیله غشا محصور شده اند (شکل ۱۱–۲). به علت اینکه این قطعات به سرعت تخریب یا فاگوسیته می شوند، بدون اینکه پاسخ التهابی روی داده باشد لذا ممکن است آپوپتوز به میزان قابل توجهی روی داده باشد داده باشد ولی از لحاظ بافت شناسی قابل تشخیص نباشد.

سایر مسیرهای مرگ سلول

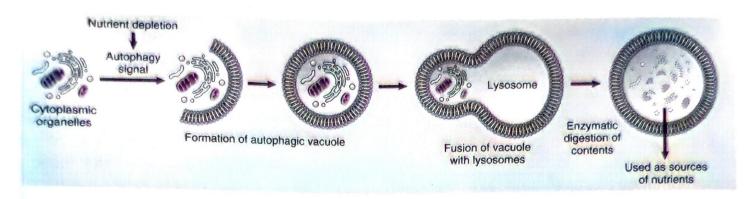
علاوه بر نکروز و آپوپتوز، دو الگوی دیگر مرگ سلول نیز توصیف شدهاند که جنبههایی غیرعادی دارند. اگرچه اهمیت این مسیرها در بیماریها هنوز تأیید نشده است، این روشها موضوع تحقیقات قابل توجه در حال جریان است و اطلاع داشتن از مفاهیم پایهای آنها سودمند است.

• نکرویتوز^۱. این شکل از مرگ سلول با اشغال گیرندههای TNF و سایر آغازگرهای کمترشناخته شده شروع می شود. برخلاف مسیر خارجی آپویتوز که آن نیز در پاییندست گیرندههای TNF قرار دارد، در نکروپتوز کینازهایی به نام پروتئین کینازهای برهم کنش کننده با گیرنده (RIP) فعال می شوند و مجموعهای از وقایع را آزاد می کنند که منجر به ازهم پاشیدگی سلول (بیشتر مشابه نکروز) می گردد. نام نکروپتوز به این نکته اشاره میکند که جنبههایی از نکروز و آپوپتوز در آن وجود دارد. این باور وجود دارد که برخی عفونتها از این طریق سلولها را میکشند و این نظریه وجود دارد که این روش در آسیب ایسکمیک و سایر موقعیتهای پاتولوژیک، بهخصوص آنهایی که با واکنش التهابی (که در آن سیتوکین TNF تولید میشود)، نقش دارد. با این وجود، اینکه چه زمانی و چرا این اتفاق رخ می دهد و اهمیت آن در بیماری های انسان چقدر است به خوبی شناخته نشده است.



شمکل ۲-۱۳ ظاهر ریختشناسی سلولهای آپوپتوتیک. سلول، دچار آپوپتوز (برخی با فلش نشان داده شدهاند) در اپی تلیوم کولون داده شدهاند. برخی رژیمهای آماده کننده کولون جهت کولونوسک، سبب آپوپتوز سلولهای اپی تلیال می شوند که حضور سلولهای مرد در این بیوپسی توجیه می نماید). به هستههای قطعه قطعه شده با کروم متراکم و اجسام سلول چروکیده که قطعاتی در حال جدا شدن از آهستند، دقت نمایید.

• پیردیتوز^۲. این شکل از مرگ سلول با فعال شدن کمپلکس پروتئینی سیتوزولی حسکننده خطر به اینفلامازوم (فصل ۵) مرتبط است. نتیجه نهایی فعال شاینفلامازوم، فعال شدن کاسپازهاست که برخی از آنها تو سیتوکینازهایی را القا میکنند که خود موجب الته میشوند (این التهاب اغلب با تب نمایان میشود) و سایر موجب آغاز آپوپتوز میشوند. به این ترتیب آپوپتوز و الته همزمان با هم وجود دارند. نام پیروپتوز از ادغام دو و آپوپتوز و تب (در یونانی پیرو به معنی آتش است) به وجآمده است. این احتمال وجود دارد که پیروپتوز مکانیس آمده است. این احتمال وجود دارد که پیروپتوز مکانیس است که توسط آن برخی میکروبهای عفونی موجب مراست موقعیتهای پاتولوژیک ناشناخته است.



شعکل ۲-۱۴ خودخواری. استرسهای سلولی نظیر محرومیت غذایی سبب فعال شدن ژنهای خودخواری می شوند که باعث تشکیل وزیکولهای متصل به غشایی می گردند که اندامکهای سلولی درون آنها محصور شدهاند. این وزیکولها با لیزوزومها ادغام می شوند که اندامکها در آنها تجزیه می شوند؛ از محصولات حاصله جهت تغذیه سلول استفاده می شود. فرآیندی مشابه با مکانیسمهایی که به درستی شناخته نشده است سبب تحریک آپوپتوز می شود.

اتوفاری (خودخواری)

اتوفاژی (یا خودخواری) به هضم لیزوزومی اجزای خود سلول اطلاق میشود. این فرآیند مکانیسمی است که سلول در شرایط محرومیت از مواد مغذی با خوردن اجزای خود و بازیافت آنها جهت تأمین مواد مغذی و انرژی به بقای خود ادامه می دهد. در این فرآیند ابتدا اندامک های داخل سلولی و بخشهایی از سیتوزول به صورت یک و اکوئل اتوفاری که از نواحى فاقد ريبوزوم شبكه اندوپلاسميك شكل مى گيرد تجمع مى يابند (شكل ۱۴–۲). واكوئل به ليزوزومها متصل شده و یک اتوفاگولیزوزوم ایجاد می شود که آنزیمهای لیزوزومی درون آن اجزای سلولی را تجزیه میکنند. اتوفاژی توسط کمپلکسهای چند پروتئینی که محرومیت غذایی را حس کرده و تشکیل واکوئل اتوفاژیک را تحریک میکنند آغاز میشود. در برخی موارد ممکن است اتوفاژی با آتروفی بافتها (در ادامه بحث شده است) همراه باشد و ممکن است نشانگر یک انطباق باشد که به سلول ها کمک میکند تا در شرایط لاغری به بقای خود ادامه دهند. با گذشت زمان سلول گرسنه دیگر نمى تواند با خوردن خود به بقا ادامه دهد و در این مرحله اتوفاژی می تواند پیام مرگ سلول از طریق آپوپتوز را نیز ارسال نمايد.

در آسیب ایسکمیک و برخی از انواع میوپاتیها، آتروفی وسیع مشاهده می شود. پلی مورفیسم در ژنی که در اتوفاژی دخیل است به بیماری التهابی روده نسبت داده شده است، اما نحوه ارتباط میان اتوفاژی و التهاب روده ناشناخته است. نقش اتوفاژی در سرطان در فصل ۶ مورد بحث قرار می گیرد. در نتیجه مسیر بقایی که در گذشته در سلولها بی اهمیت انگاشته نتیجه مسیر بقایی که در گذشته در سلولها بی اهمیت انگاشته

می شد می تواند نقشهای گستردهای در بیماریهای انسانی داشته باشد.

خلاصه

الكوهاي آسيب سلول و مرك سلول

- آسیب قابل برگشت سلول. تورم سلولی، تغییر چربی، حبابدارشدن غشای پلاسمایی و فقدان میکروویلیها، تـــورم مــیتوکندری، اتساع شـبکه انـدوپلاسمیک، ائوزینوفیلی (به علت کاهش RNA سیتوپلاسم).
- نکروز. مرگ ناگهانی سلول که با این ویژگیها مشخص میشود: افزایش اثوزینوفیلی سیتوپلاسمی، فشرده شدن، قسطعهقطعه شدن و تجزیه هسته؛ تخریب غشای پلاسمایی و غشای ارگانلها؛ اجسام میلین؛ نشت و هضم آنزیمی محتویات سلول.
- الگوهای مورفولوژیک نکروز بافتی. نکروز در بافتها تحت شرایط مختلف الگوهای مشخصی بهخود میگیرد: نکروز انعقادی، میعانی، گانگرنی، پنیری، چربی و فیبرینوئید.
- آپوپتوز. مکانیسم منظم مرگ سلولی که در جهت حذف سلولهای ناخواسته و آسیبدیده غیرقابل ترمیم، و با به جایگذاشتن حداقلواکنش ازطرف میزبان عمل می کند. مشخصات آن عبارتند از: تجزیه آنزیمی پروتئینها و DNA که توسط کاسپازها شروع می شود؛ و شناسایی و برداشتن سریع سلولهای مرده توسط فاگوسیتها.

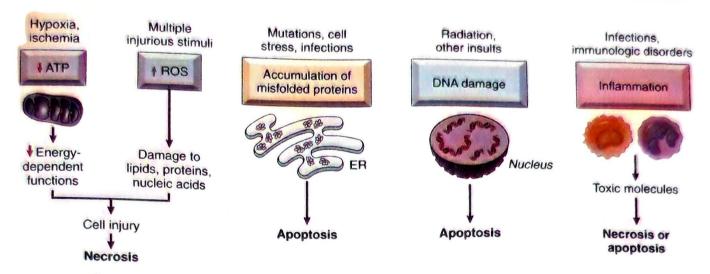
- آپوپتوز از طریق دو مسیر اصلی شروع میشود:
- مسیر میتوکندریایی (داخیلی) که ازطریق کاهش پیامهای مربوط به حیات سلول، آسیب DNA، و تجمع پروتئینهایی که بهصورت غیرطبیعی چین خوردهاند (استرس شبکه آندوپلاسمیک) تحریک میشود؛ با نشت پروتئینهای پروآپوپتوتیک از غشیای میتوکندری بهداخل سیتوپلاسم و تحریک فعالشدن کاسپازها همراه است؛ توسط اعضای ضد آپوپتوز خانواده Bcl مهار میشود که ازطریق پیامهای مربوط به حیات شامل فاکتورهای رشد القا میگردند.
- مسیر گیرنده مرگ (خارجی) مسئول حذف لنفوسیتهایی است که با آنتیژنهای خودی واکنش میکنند و نیز مسئول آسیب با واسطه لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک هستند؛ از طریق اشغال گیرندههای مرگ (اعضای خانواده گیرنده TNF) توسط لیگاندهای سطح سلولهای مجاور شروع میشود.
- دو مسیر غیرمعمول دیگر مرگ سلول عبارتند از نکروپتوز (همانطور که از نام آن برمی آید شامل جینبههایی از نکروز و آپوپتوز است و توسط برخی مسیرهای پیامرسانی تنظیم می شود) و پیروپتوز (که می تواند منجر به رهایی سیتوکینهای پیشالتهایی و احتمالاً شروع آپوپتوز شود).
- اتوفاژی نوعی سازگاری با شرایط کمبود مواد مغذی است که در آن سلولها اندامکهای خود را هضم کرده و آنها را برای تأمین انرژی و سوبسترا بازیافت میکنند. اگر استرس بسیار شدید باشد و این فرآیند نتواند با آن مقابله کند، منجر به مرگ سلول از طریق آپوپتوز خواهد شد.

مکانیسمهای آسیب سلولی و مرگ سلول

پیش از بحث پیرامون تکتک مکانیسمهای آسیب و مرگ سلول، چند اصل کلی باید مورد تأکید قرار بگیرند.

پاسخ سلولی نسبت به محرک آسیبرسان به نوع آسیب، مدت و شدت آن بستگی دارد. بنابراین دوز پایین سموم یا دوره کوتاه ایسکمی ممکن است منجر به آسیب سلولی قابل برگشت گردد، درحالی که دوز بالاتر سموم یا دوره طولانی تر ایسکمی ممکن است منجر به آسیب سلولی غیرقابل برگشت و مرگ سلولی گردد.

- نتایج محرک آسیبرسان نیز به نوع سلولی که آسیب می بیند، وضعیت سلول، قدرت سازگاری، و ساختار ژنتیکی آن بستگی **دارد**. یک آسیب مشابه در سلولهای مختلف اثرات کاملاً متفاوتی به جای می گذارد؛ برای مثال عضله مخطط ماهیچه اسکلتی پا می تواند بدون ایجاد اسیب غیرقابل برگشت برای ۳-۲ ساعت ایسکمی کامل را تحمل کند، درحالی که عضله قلب تنها پس از گذشت ۳۰-۲۰ دقیقه از ایسکمی میمیرد. وضعیت تغذیهای (یا هورمونی) نیز حائز اهمیت است؛ به عنوان مثال، یک سلول کبدی مملو از گلیکوژن بسیار بهتر از سلولی که تا آخرین مولکول گلوکزش را سوزانده است، می تواند ایسکمی را تحمل نماید. گوناگونی ژنتیکی مسیرهای متابولیک می تواند در تفاوت پاسخها نسبت به محرکهای آسیبرسان دخیل باشد. برای مثال، افرادی که از نظر ژنهای آنزیمی مسئول کدگذاری سیتوکروم P-450 دارای پلیمورفیسم هستند در صورت تماس با دوز مشابهی از یک سم، با سرعتهای مختلفی آن را کاتابولیزه می کنند و در نتیجه اثرات و عواقب مختلفی در آنها ایجاد می شود. درحال حاضر تلاشهای بیشتری در جهت فهم نقش پلیمورفیسم ژنتیکی در پاسخ به داروها و سموم صورت مے گیرد. به مطالعه این تعاملات، فارماکوژنومیک می گویند. در واقع تغییرات ژنتیکی بر روی استعداد ابتلا به بسیاری از بیماریهای پیچیده و همچنین پاسخدهی به عوامل مختلف درمانی تأثیر می گذارند. استفاده از آرایش ژنتیکی هر بیمار برای جهت دادن به درمان یکی از نمونههای بارز "پزشکی دقیق" است.
- آسیب سلولی معمولاً ناشی از اختلالات بیوشیمیایی یا عملکردی حداقل یکی از اجزای ضروری سلول میباشد (شکل ۱۵–۲). همان طور که در ادامه با جزئیات بیشتری بحث خواهیم کرد، أسیبهای خارجی و أشفتگیهای داخلی گوناگون بهطور معمول اندامکها و مسیرهای بیوشیمیایی سلولی متفاوتی را تحت تأثیر قرار میدهند. به عنوان مثال، محرومیت از اکسیژن و مواد غذایی (همانند چیزی که در هیپوکسی و ایسکمی مشاهده می شود) در ابتدا عملکردهای سلولی وابسته به انرژی را مختل میکند و با نکروز به اوج خود میرسد، درحالی که اَسیب وارده به پروتئینها و DNA موجب شروع اَپوپتوز میشود. با این حال بر این نکته باید تأکید کرد که یک عامل آسیبرسان یکسان میمکن است مسیرهای بیوشیمیایی متعدد و همپوشانی را به راه بیاندازد. بنابراین تعجبآور نخواهد بود که بگوییم ممانعت از آسیب سلول با هدفگیری یک مسیر منفرد بسیار دشوار است.



شکل ۲-۱۵ مکانیسمهای بیوشیمیایی و مکانهای اصلی آسیب در آسیب سلولی. توجه داشته باشید که علل و مکانیسمهای مرگ سلول توسط نکروز و آپوپتوز به شکل مستقل نشان داده شدهاند اما ممکن است همپوشانی داشته باشند؛ به عنوان مثال، هر دو ممکن است در مرگ سلول به دلیل ایسکمی، استرس اکسیداتیو، یا پرتوتابی نقش داشته باشند. ATP آدنوزین تری فسفات؛ ROS، گونههای واکنشگر اکسیژن.

همان طور که در ابتدای فصل گفته شد و در جای جای متن به آن اشاره کردیم، علل گوناگون و متعددی برای آسیب سلول و مرگ سلول و جود دارند. به طور مشابه، تعداد بسیاری مسیر بیوشیمیایی وجود دارند که می توانند آغازگر وقایعی باشند که منجر به آسیب سلول و درنهایت مرگ سلول شوند. برخی از این مسیرها نقشی مهم در بیماریهای انسان دارند. ذر بخش بعدی، بحث خود پیرامون مکانیسمهای آسیب سلول را براساس علل و مسیرهای اصلی آن سازماندهی میکنیم و تغییرات بیوشیمیایی مسیرهای اصلی آن سازماندهی میکنیم و تغییرات بیوشیمیایی اساسی هر کدام را مورد بررسی قرار می دهیم. به منظور شفافیت و سادگی بیشتر، در هر مسیر به مکانیسمهای اختصاصی تأکید و میکنیم، اما توجه به این نکته ضروری است که هر عامل و گازگری ممکن است یک یا چند تا از این مکانیسمها را فعال کند و چندین مکانیسم ممکن است به طور همزمان فعال شوند.

هیپوکسی و ایسکمی

کمبود اکسیژن منجر به نارسایی بسیاری از مسیرهای متابولیک وابسته به انرژی و درنهایت مرگ سلول از طریق نکروز میشود. بیشتر ATPی سلولی از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو در طی احیای اکسیژن در سیستم انتقال الکترون میتوکندریها، از آدنوزین دی فسفات (ADP) تولید میشود. فسفات پر انرژی موجود به شکل ATP برای انتقال غشایی، سنتز پروتئین، لیپوژنز، و واکنشهای داستیلاسیون ـ راستیلاسیون ضروری برای بازگردش فسفولیپید، موردنیاز است. تخمین زده میشود که برای بازگردش فسفولیپید، موردنیاز است. تخمین زده میشود که در کل سلولهای یک انسان سالم هر روز ۵۰ تا ۷۵ کیلوگرم را میسوزانند! بنابراین شگفتآور نیست که سلولهای

محروم از اکسیژن در معرض خطر رنج بردن از نارسایی فاجعهبار بسیاری از عملکردهای ضروری خود باشند. محرومیت از اکسیژن یکی از شایعترین علل آسیب سلول و نکروز در طب بالینی است.

سلولهایی که در معرض استرس هیپوکسی قرار گرفتهاند و فوراً نمردهاند، مكانيسمهايي جبراني را فعال ميكنند كه توسط عوامل رونویسی خانواده عامل القاپذیر توسط هیپوکسی ۱-(HIF-1^{\)}) القا مىشوند. HIF-1 سنتز چند پروتئين را تحريک می کند که این پروتئین ها به سلول کمک می کنند در مواجهه با اکسیژن اندک زنده بماند. برخی از این پروتئینها مانند عامل رشد اندوتلیومی عروقی (VEGF) رشد عروق جدید را تحریک می کنند و بنابراین تلاش دارند جریان خون و عرضه اکسیژن را افزایش دهند. سایر پروتئینهای القاشده توسط HIF-1 با تحریک برداشت گلوکز و گلیکولیز و کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندریایی، موجب بروز تغییرات سازگارکننده در متابولیسم سلولی میشوند. گلیکولیز بیهوازی میتواند در نبود اکسیژن با استفاده از گلوکز به دست آمده از جریان خون یا هیدرولیز گلیکوژن درون سلولی، ATP تولید کند. قابل درک است که بافتهای طبیعی با ظرفیت گلیکولیتیکی بیشتر (مانند کبد و عضله مخطط) در شرایط هیپوکسی و فسفریلاسیون اکسیداتیو کاهش یافته توان بقای بیشتری نسبت به بافتهای دارای ذُجَایر محدود گلوکز (مثل مغز) دارند. اگرچه برعکس گفتههای پیشین به نظر میرسد اما، سلولهای طبیعی با سرعت تکثیر بالا و

¹⁻ hypoxia-inducible factor 1 family

سلولهای سرطانی برای تولید بیشتر انرژیشان به گلیکولیز هوازی متکی هستند؛ پدیدهای که اثر واربرگ نام دارد. دلیل این امر آن است که اگرچه در گلیکولیز به ازای هر مولکول گلوکزی که سوزانده می شود ATP کمتری نسبت به فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می شود، اما متابولیتهای تولید شده توسط گلیکولیز و چرخه TCA به عنوان پیشسازهایی برای سنتز اجزای سلولی (مثل پروتئینها، لیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک) اجزای سلولی (مثل پروتئینها، لیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک) مورد نیاز رشد و تقسیم سلول عمل می کنند. تغییرات در متابولیسم سلولی اغلب در سلولهای سرطانی مشاهده می شود و بنابراین این موارد با جزئیات بیشتر در فصل ۶ مورد بحث قرار می گیرند.

هیپوکسی یا ایسکمی پایدار یا شدید در نهایت موجب شکست تولید ATP و کاهش ATP در سلولها می شود. نبود این ذخیره حیاتی انرژی اثرات زیان آوری بر روی بسیاری از سیستمهای سلولی دارد (شکل ۲-۱۶).

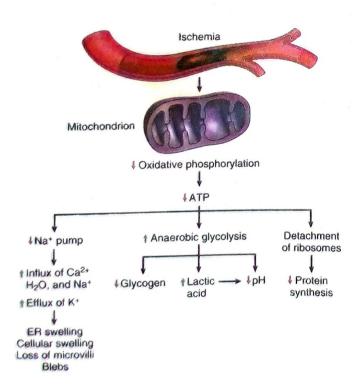
- فعالیت پمپ سدیم و ابسته به انرژی (ATP) در غشا کاهش می بابد و منجر به تجمع داخل سلولی سدیم و انتشار پتاسیم به خارج سلول می شود. افزایش سدیم محلول همراه با افزایش ورود آب به داخل سلول به منظور موازنه اسمزی منجر به تورم سلول و اتساع شبکه آندوپلاسمیک می شود.
- در تلاش برای حفظ ذخایر انرژی سلول، افزایش جبرانی در گلیکولیز بی هو ازی روی می دهد و اسید لاکتیک تجمع می یابد و این امر منجر به کاهش pH داخل سلولی و کاهش فعالیت بسیاری از آنزیمهای سلولی می گردد.
- ادامه تخلیه ATP یا تشدید آن باعث فروباشی ساختار دستگاه سنتز بروتئین می شود که به صورت جدا شدن ریبوزومها از شبکه آندوپالاسمیک خشن (RER) و تجزیه پلیزومها به مونوزومها و در نتیجه کاهش سنتز پروتئین می شود.
- همچنین مطرح شده است که هیپوکسی بهخودیخود تجمع ROS را افزایش میدهد. حقیقت داشتن این گفته خود مورد بحث است؛ با این حال شواهد فراوانی وجود دارد که هیپوکسی سلولها را نسبت به آسیب ناشی از ROS در صورت برقراری مجدد جریان خون (و رسیدن اکسیژن) مستعد میکند، پدیدهای که آسیب ناشی از خونرسانی مجدد نام دارد (در ادامه توضیح داده شده است).
- در نهایت آسیب غیرقابل برگشت به غشاهای میتوکندریایی و لیزوزومی وارد میگردد و سلول به سمت نکروز میرود. آسیب غشا یک رخداد دیرهنگام در آسیب سلول است و توسط مکانیسمهای گوناگونی ایجاد میشود که در ادامه

مورد بحث قرار می گیرند. اگرچه نکروز شکل اصلی مرگ سلولی ناشی از هیپوکسی است، اما احتمال می رود آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندریایی نیز در این امر مشارکت می کند.

نتایج عملکردی هیپوکسی و ایسکمی به شدت و مدت نقص به وجود آمده بستگی دارد. به عنوان نمونه عضله قلب در طی ۶۰ ثانیه از انسداد کرونر، انقباض خود را متوقف میکند. در صورت ادامه یافتن هیپوکسی، کمبود پیشرونده ATP منجر به زوال بیشتر و حرکت توالی به سمت تغییرات نشان داده شده در شکل ۳-۲ و تغییراتی که بعداً شرح داده می شوند، می گردد.

آسیب ناشی از ایسکمی ـ خونرسانی مجدد

در صورتی که سلولها دچار آسیب قابل برگشت شوند، برقراری مجدد جریان خون می تواند سبب بهبود عملکرد سلولها گردد. با این حال در شرایط خاصی، بازگشت جریان خون به بافتهای ایسکمیک اما زنده بهطور متناقضی سبب مرگ سلولهایی می شود که بهطور غیرقابل برگشت دچار آسیب نشده بودند. این حالت که اصطلاحاً آسیب نشی از ایسکمی ـ خونریزی مجدد خوانده می شود، روند بالینی با اهمیتی است که نقش قابل ملاحظهای در تخریب بافتی ناشی از انفارکتوس میوکارد یا مغز دارد.



شبکل ۲-۱۶ نتایج عملکردی و مورفولوژیک هیپوکسی و ایسکمی. ER شبکه اندوپلاسمی.

^{1 -} Warburg effect

مکانیسمهای متعددی وجود دارند که مسئول تشدید آسیب سلولی ناشی از پرفیوژن مجدد به بافتهای ایسکمیک هستند:

اسیب جدید ممکن است در طی اکسیژنرسانی مجدد از طریق افزایش تولید ROSها از سلولهای پارانشیم و اندوتلیال و گلبولهای سفید ارتشاح یافته ایجاد گردد (با جزئیات بیشتر در ادامه بحث شده است). بخشی از ROS مستوکندریهای تخریب شده تولید شود که این میتوکندریهای تخریب شده تولید شود که این میتوکندریها نمی توانند احیای کامل اکسیژن را انجام دهند و در همان زمان مکانیسمهای دفاع آنتی اکسیدانی سلولی ممکن است توسط ایسکمی به خطر افتاده باشند و به این صورت موقعیت بدتر شود. ROS تولید شده به وسیله لکوسیتهای ارتشاح یافته نیز ممکن است در تخریب سلولهای صدمهدیدهٔ آسیبپذیر نقش داشته باشد.

• آسیب ایسکمیک همراه با التهاب میباشد و التهاب در صورت خونرسانی مجدد افزایش می یابد که دلیل آن افزایش ورود گلبولهای سفید و پروتئینهای پلاسما میباشد. مواد حاصل از گلبولهای سفید فعال ممکن است باعث آسیب بافتی بیشتری شوند (فصل ۳). فعال شدن میدد سهیم میباشد. پروتئینهای کمپلمان ممکن است به مجدد سهیم میباشد. پروتئینهای کمپلمان ممکن است به بافتهای آسیبدیده یا آنتیبادیهای رسوبیافته در بافتهای آسیبدیده یا آنتیبادیهای رسوبیافته در بافتها محصولات جانبیای را تولید میکند که آسیب سلولی و التهاب را بدتر می کنند.

استرس اكسيداتيق

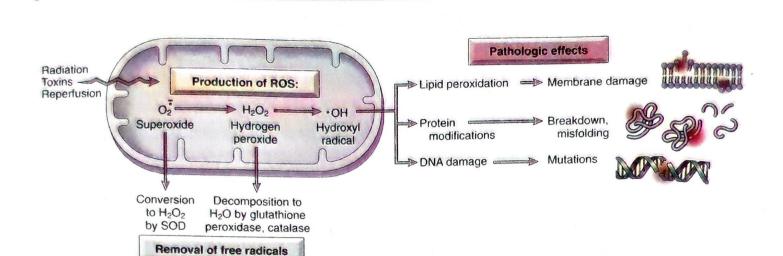
استرس اکسیداتیو به اختلالات سلولیای اشاره دارد که به وسیله ROS القا می شوند؛ ROS به گروهی از مولکولها که تحت عنوان رادیکالهای آزاد شناخته می شوند تعلق دارد. آسیب سلولی با واسطه رادیکال آزاد در بسیاری از شرایط مشاهده می شود از جمله: آسیب شیمیایی و آسیب ناشی از پرتوتابی، هیپوکسی، پیرشدن سلولی، آسیب بافتی ناشی از سلولهای التهابی، و آسیب ناشی از ایسکمی ـ خونرسانی مجدد. در تمام این موارد مرگ سلول ممکن است به شکل نکروز، آپوپتوز، یا الگوی مرگ سلول ممکن است به شکل نکروز، آپوپتوز، یا الگوی ترکیبی نکروپتوز رخ دهد. رادیکالهای آزاد مولکولهای شیمیایی هستند که تنها یک الکترون جفت نشده در اربیتال خارجی خود دارند. این مواد شیمیایی به شدت ناپایدار هستند و به آسانی با مواد شیمیایی آلی و غیرآلی واکنش می دهند. هنگامی که این مولکولها در سلول تولید می شوند به راحتی به اسیدهای نوکلئیک و انواع پروتئینها و چربیهای سلول حمله اسیدهای نوکلئیک و انواع پروتئینها و چربیهای سلول حمله

میکنند. بعلاوه، ریشههای آزاد باعث بروز واکنشهایی میشوند که در آنها مولکولهایی که با رادیکالهای آزاد وارد واکنش میشوند، به انواع دیگر ریشههای آزاد تبدیل شده و بدین ترتیب زنجیره آسیب را گسترش میدهند.

تولید و هزف گونه های واکنش گر اکسیژن

تجمع ROSها با سرعت تولید و حذف آنها مشخص می شود (شکل ۲-۱۷). ROSها توسط دو مسیر اصلی تولید می شوند:

- مقادیر اندکی از ROS به طور طبیعی در تمامی سلولها در طول واکنشهای اکسیداسیون ـ احیا (redox) که طی تنفس میتوکندریایی و تولید انرژی رخ میدهند تولید میشود. طی این فرآیند مولکول اکسیژن بهطور متناوب با اضافه شدن چهار الکترون جهت تولید آب در میتوکندریها احیا میشود. با این حال، این واکنش اشکالاتی دارد و زمانی که اکسیژن بهطور نسبی احیا می شود مقادیر اندکی از واسطه های سمی بسیار واکنش گر اما با نیمه عمر کوتاه تولید می شود. این واسطهها عبارتند از: سوپراکسید $(\overline{O_2})$ که بهطور خودبه خودی و توسط انزیم سویراکسید دسموتاز (SOD) به هیدروژن براکسید (H2O2) تبدیل می شود. وH2O2 نسبت به پایدارتر است و می تواند از غشاهای زیستی عبور کند. O_2^{-} Fenton توسط واكنش Fe^{2+} توسط واكنش H_2O_2 به رادیکال هیدروکسیل بسیار واکنشگر OH تبدیل می شود. خصوصیات و اثرات پاتولوژیک گونههای اصلی ROS در جدول ۳-۲ خلاصه شدهاند.
- ه ROS در لکوسیتهای فاگوسیتیک (عمدتاً نوتروفیلها و ماگروفاژها) به عنوان سلاحی جهت تخریب میکروبها و سایر مواد بلعیده شده درطول التهاب و دفاع میزبان تولید می شوند (فصل $^{\circ}$). ROS طی فرآیندی مشابه تنفس میتوکندری که انفجار تنفسی (یا انفجار اکسیداتیو) نامیده می شود در فاگوزومها و فاگولیزوزومهای لوکوسیتها تولید می شوند. طی این فرآیند یک آنزیم غشای فاگوزومی تولید سوپراکسید را کاتالیز می کند که به $^{\circ}$ $^{\circ}$ تبدیل می شود وجود دارد به یک ترکیب بسیار واکنش گر به نام هیپوکلریت وجود دارد به یک ترکیب بسیار واکنش گر به نام هیپوکلریت (ماده اصلی موجود در سفیدکنندههای خانگی) تبدیل می شود. می شود. می شود. می شود.
- نیتریک اکسید (NO) یک رادیکال آزاد واکنشگر دیگر است که در ماکروفاژها و سایر لوکوسیتها تولید می شود. این ماده می تواند با $\overline{O_2}$ ترکیب شده و ترکیبی بسیار واکنشگر به نام پراکسی نیتریت تولید نماید که در آسیب سلول نقش دارد.



شیکل ۲-۱۷ تولید، دفع و نقش گونه های واکنش گر اکسیژن (ROS) در آسیب سلولی. تولید ROS توسط محرکهای آسیب رسان متعددی تحریک می شود. این رادیکال های آزاد به دنبال تخریب خودبه خودی و توسط سیستم های آنزیمی تخصص یافته دفع می شوند. تولید بیش از حد یا دفع ناکافی این مواد سبب تجمع رادیکال های آزاد در سلول ها می شود که می تواند به لیپیدها (با پراکسید اسیون)، پروتئین ها و داکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) صدمه زده و به آسیب سلول منتهی شوند. SOD، سوپراکسید دیسمو تاز.

جدول ۳-۳ رادیکالهای آزاد اصلی دخیل در آسیب سلولی

راديكال أزاد	مكانيسم توليد	مكانيسم حذف	اثر پاتولوژیک
$\mathrm{O}_2^{\overline{\cdot}}$ سوپراکسید	احسیای ناکامل O ₂ در طی	تبدیل شدن ${\rm H_2O_2}$ و ${\rm O_2}$ به وسیله	أثار مخرب مستقيم برروى ليپيدها
	فسيفريلاسيون اكسيداتيو	سو پراکسید دیسمو تاز	(پراکسیداسیون)، پروتئینها، و
	ميتوكندريايى؛ توسط فاگوسيت		DNA
	اکسیداز در لکوسیتها		
(H_2O_2) هيدروژن پراکسيد	بیشتر از منشأ سوپراکسید با عملکرد	تبدیل شدن به ${ m H_2O}$ و ${ m Q_2}$ به وسیله	می تواند به OH و OCI تبدیل
	سو پراکسید دیسمو تاز	كاتالاز، گلوتاتيون پراكسيداز	شود که میکروبها و سلولها را
			نابود م <i>ی کنند</i> .
رادیکال هیدروکسیل (OH)	تـوسط واكـنشهاي شـيميايي	${ m H_2O}$ توسط گلوتاتیون پراکسیداز به	أثار مخرب مستقیم بر روی
	${\rm O}_{2}^{-}$ گوناگونی از ${\rm H}_{2}{\rm O}_{2}$ ، ${\rm H}_{2}{\rm O}_{2}$ و	تبدیل می شود.	لیپیدها، پروتئینها، و DNA.
	تولید می شود.		
پراکسینیتریت (ONOO)	NO برهم کنش O_2^- و NO با واسطه	توسط آنزیمهایی در میتوکندریها و	آثار مخرب مستقیم بر روی
	سنتاز 💮 💮	سیتوزول به نیتریت تبدیل می شود.	لیپیدها، پروتئینها، و DNA.

تولید رادیکالِهای آزاد تحت شرایط گوناگونی افزایش می یابد:

- جذب انرژی تشعشعی (برای مثال نور فرابنفش [UV] یا پرتوی X). اشعه یونیزان قادر است مولکول آب را به رادیکالهای آزاد هیدروکسیل (OH) و هیدروژن (H۰) هیدرولیز کند.
- متابولیسم آنزیمی مواد شیمیایی برونزاد (از قبیل تتراکلرید کربن، به مطالب زیر مراجعه کنید).

- التهاب که در آن رادیکالهای آزاد توسط لکوسیتها تولید می شوند (فصل ۳).
- خونرسانی مجدد بافتهای ایسکمیک، همان طور که توضیح داده شد.

سلولها مکانیسمهایی را برای حذف رادیکالهای آزاد و به حداقل رساندن اثرات مخرب آنها ایجاد کردهاند. رادیکالهای آزاد ذاتاً ناپایدار بوده و خودبهخود از بین میروند. همچنین

سیستمهای آنزیمی و غیرآنزیمی متعددی وجود دارند که در غیرفعال کردن واکنشهای ناشی از رادیکالهای آزاد شرکت میکنند و برخی اوقات رفتگران رادیکال آزاد نامیده میشوند (شکل ۱۷-۳).

- سرعت غیرفعال شدن سوپراکسید به مقدار قابل توجهی در حضور فعالیت سوپراکسید دسموتاز (SOD) افزایش می یابد.
- گلوتاتیون (GSH) پراکسیدازها خانوادهای از آنزیمها هستند که عملکرد اصلی آنها محافظت از سلولها در مقابل آسیب اکسیداتیو است. برجسته ترین عضو این خانواده GSH اکسیداتیو است که در سیتوپلاسم تمام سلولها یافت پراکسیداز ۱ است که در سیتوپلاسم تمام سلولها یافت می شود. این آنزیم شکسته شدن $H_2O_2 \to GS-SG+2H_2O$ نسبت داخل سلولی GSH اکسیده شده به GSH احیاشده نسبت داخل سلولی GSH اکسیده شده به GSH احیاشده بازتابی از فعالیت این آنزیم است و بنابراین نشان دهنده توانایی سلول در کاتابولیزه کردن رادیکالهای آزاد است.
- اتالاز موجود در پراکسیزومها تجزیه پراکسید هیدروژن را هدایت میکند ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$). این آنزیم یکی از قوی ترین آنزیمهای شناخته شده است که می تواند در هر ثانیه میلیونها مولکول H_2O_2 را تجزیه کند.
- آنتی اکسیدانهای درونزاد یا برونزاد (مثل ویتامینهای E، C، A و بتاکاروتن) ممکن است تولید ریشههای آزاد را مهار و یا این ریشهها را پس از تولید غیرفعال نمایند.

آسیب سلولی ایمار شده به وسیله گونه های واکنش گر اکستان

گونههای واکنشگر اکسیژن (ROS) با تخریب اجزای متعدد سلولها موجب آسیب سلول میشوند (شکل ۱۷-۲):

- براکسید اسیون چربی های غشا. پیوندهای دوگانه موجود در لیپیدهای اشباع نشده چندظرفیتی غشا نسبت به حمله رادیکال های آزاد مشتق از اکسیژن آسیب پذیرند. واکنش متقابل بین لیپیدها و رادیکال های آزاد منجر به تولید پراکسیدها می شود که مولکول هایی ناپایدار و فعال هستند و واکنش های زنجیرهای خود تجزیه ای را ایجاد میکنند. آسیب وارده به غشاهای پلاسمایی و نیز غشاهای میتوکندریایی و لیزوزومی می تواند نتایج مخربی در بر داشته باشد، همان طور که پیش از این در مبحث ایسکمی و هیپوکسی شرح داده شد.
- ایسجاد پیوندهای متقاطع و سایر تغییرات در پروتئینها. رادیکالهای آزاد ایسجاد پیوندهای متقاطع با واسطه گروههای سولفیدریل بین پروتئینها را تسهیل میکنند و موجب تسهیل فرآیند تجزیه یا کاهش فعالیت آنزیمها

می گردد. واکنشهای رادیکالهای آزاد همچنین ممکن است مستقیماً باعث قطعه قطعه شدن پلیپتیدها شوند. پروتئینهای آسیبدیده ممکن است نتوانند به درستی تا بخورند و این امر می تواند آغازگر پاسخ پروتئین تا نخورده بشود که در ادامه شرح داده می شود.

- آسیب DNA. واکنش رادیکالهای آزاد با تیمین موجود در DNA هسته و میتوکندری موجب شکستن یکی از زنجیرههای DNA می گردد. آسیبهایی این چنین به DNA در فرآیند مرگ سلولی، پیری و تغییر ماهیت سلول به سمت بدخیمی دخالت دارند.
- علاوه بر نقش ROS در آسیب سلول و کشتن میکروبها، غلظتهای اندک ROS در بسیاری از مسیرهای پیامرسانی در سلولها و در نتیجه در بسیاری از واکنشهای فیزیولوژیک نقش دارد. بدین ترتیب این مولکولها بهطور طبیعی تولید میشوند، اما برای اجتناب از اثرات نامطلوب آنها غلظت داخل سلولی این مولکولها در سلولهای سالم به دقت تنظیم می شود.

آسیب سلول ناشی از توکسینها

توکسینها، شامل مواد شیمیایی محیطی و مواد تولیدشده توسط پاتوژنهای عفونی موجب آسیب سلول میشوند که به مرگ سلول از طریق نکروز ختم میشود. مواد شیمیایی مختلف با یکی از دو مکانیسم کلی زیر باعث آسیب سلولی میشوند:

- و توکسینهای با عملکردهستقیم. بعضی مواد شیمیایی به طور مستقیم با ترکیب شدن با یکی از اجزای مولکولی حیاتی یا ارگانلهای سلولی عمل می کنند. برای مثال در مسمومیت با کلرید جیوه (که ممکن است به دنبال خوردن غذاهای دریایی آلوده رخ دهد) (فصل ۸)، جیوه به گروههای سولفیدریل موجود در پروتئینهای مختلف غشای سلولی متصل شده باعث مهار انتقال وابسته به ATP و افزایش نفوذپذیری غشا می گردد. تعداد زیادی از داروهای شیمی درمانی سرطان با تأثیر مستقیم سم بر سلولها باعث شیمی درمانی سرطان با تأثیر مستقیم سم بر سلولها باعث شده به وسیله میکروارگانیسمها (در فصل ۹ شرح داده شده به وسیله میکروارگانیسمها (در فصل ۹ شرح داده شده) قرار می گیرند. این سموم اغلب با هدف گیری مولکولهای سلول میزبان که برای عملکردهایی ضروری مانند سنتز پروتئین و انتقال یون موردنیاز هستند، ایجاد آسیب می کنند.
- توکسینهای تأخیری. تعداد زیادی از مواد شیمیایی از لحاظ بیولوژیک در داخل بدن فعال نیستند و باید ابتدا به متابولیتهای سمی واکنشدهندهای که قادر باشند بر

سلولهای هدف عمل کنند، تبدیل شوند. قابل درک است که چنین سمومی معمولاً بر همان سلولهایی اثر میگذارند كه در داخل آنها فعال شدهاند. این تغییر معمولاً توسط سیتوکروم P-450 موجود در شبکه آندوپلاسمیک صاف در كبد و ساير اعضا انجام مى گيرد. اگرچه متابوليتها ممكن است از طریق اتصال کووالانسی مستقیم با پروتئینها و چربیها باعث اسیب غشا و سلولها شوند، اما مهمترین مكانيسم أسيب سلولي ايجاد راديكالهاي أزاد است. تتراکلرید کربن (CCl₄)، که قبلاً مورد استفاده وسیعی در خشکشویی قرار میگرفت، اما امروز استفاده از آن ممنوع شده است) و استامینوفن که یک داروی ضددرد است به این گروه تعلق دارند. اثر CCl₄ هنوز به عنوان نمونهای از آسیب شیمیایی آموزنده است. 4CCl عمدتاً در کبد به ریشه آزاد سـمّى خـود تـبديل مـىشود. ريشـههاى أزاد بـاعث پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی و آسیب سلول می شوند. در ظرف کمتر از ۳۰ دقیقه پس از تماس با CCl₄، أسيب كافي به شبكه اندويلاسمي صاف هياتوسيتها وارد مے شود بے طوری کے سنتز آنے پہھای پروتئینی و پروتئینهای پلاسما در کبد کاهش می یابد؛ و ظرف ۲ ساعت تورم شبکه آندویلاسمیک صاف و جدا شدن ريبوزومها از شبكه أندويلاسميك صاف رخ مي دهد. تجمع چربی ها در سلول های کبد و سایر سلول ها به علت عدمتوانایی آنها در تولید آپوپروتئین برای ترکیب با ترى گليسيريدها و عدم تسهيل ترشح ليپوپروتئينها اتفاق میافتد؛ نتیجه این فرآیند ایجاد «کبد چرب» در نتیجه مسمومیت با CCl₄ است. متعاقب این رویدادها اَسیب میتوکندریها پدید می آید و به علت کاهش منابع ATP، انتقال یونها مختل می گردد و سلول به شکلی پیشرونده متورم می شود. غشای پلاسمایی به علت ایجاد آلدئیدهای چرب ناشی از پراکسیداسیون چربیها در شبکه أندوپلاسمیک بیشتر دچار آسیب می شود. نتیجه نهایی این فرآیند مرگ سلول است.

استرس شبكه اندو پلاسمى

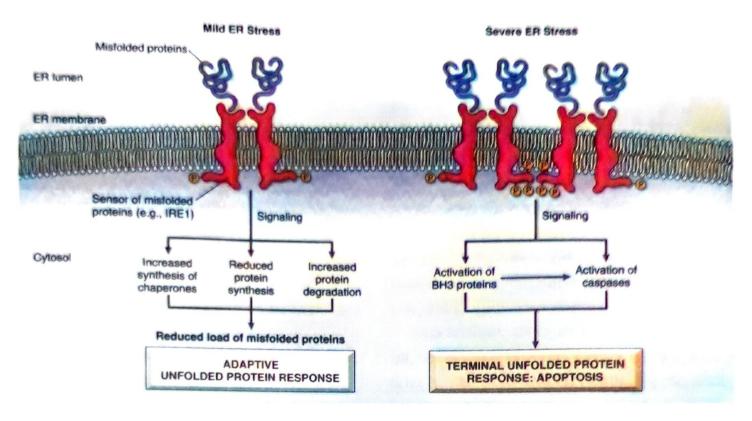
تجمع پروتئینهای بد چین خورده در یک سلول می تواند به مسیرهای جبرانی درون شبکه اندوپلاسمی استرس وارد کند و منجر به مرگ سلول توسط آپوپتوز شود. در طی سنتز طبیعی پروتئین چاپرونهای موجود در ER چین خوردن صحیح پروتئینهای تازه سنتزشده را کنترل می کنند و پلی پپتیدهای بد چین خورده یوبی کوئیتینه شده و برای پروتئولیز هدف گذاری

می شوند. در صورتی که پروتئینهای چین نخورده یا بد چین خورده در ER تجمع یابند، در ابتدا پاسخی سلولی را القا می کنند که پاسخ پروتئین چین نخورده اینامیده می شود (شکل ۱۸–۲). این پاسخ سازگارکننده، مسیرهای پیامرسانی ای را فعال می کند که تولید چاپرونها را افزایش و ترجمه پروتئین را کاهش می دهند و به این ترتیب سطوح پروتئینهای بد چین خورده را در سلول کاهش می دهند. زمانی که مقادیر فراوانی پروتئین بد چین خورده در سلول تجمع می یابد و پاسخ سازگارکننده نمی تواند با آن مقابله کند، پیامهای تولیدشده منتج به فعال سازی حسگرهای پروآپوپتوتیک خانواده فقط – BH3 و نیز فعال سازی مستقیم کاسپازها می شوند و به این صورت آپوپتوز از مسیر میتوکندریایی (داخلی) اتفاق می افتد.

تجمع درونسلولی پروتئینهای بد چین خورده ممکن است به دلیل اختلالاتی روی دهد که تولید پروتئینهای بد چینخورده را افزایش میدهند یا توان حذف آنها را میکاهند. این امر ممکن است حاصل یکی از این اتفاقات باشد: جهشهای ژنی که منجر به تولید پروتئین هایی با عدم توانایی چین خوردن صحیح می شوند؛ پیر شدن، که با کاهش ظرفیت اصلاح بدچین خوردگی هـمراه است؛ عـفونتها، بهخصوص عفونتهای ویروسی، هنگامی که مقادیر فراوانی از پروتئینهای میکروبی درون سلولها سنتز مىشوند (بيش از أنكه سلول بتواند تحمل كند)؛ افزایش تقاضا برای پروتئینهای ترشحی مثل انسولین در شرایط مقاومت به انسولین؛ و تغییرات در pH درون سلولی و وضعیت ردوکس (اکسیداسیون ـ احیا). احتمال میرود بدچین خوردگی پروتئین اختلال سلولی اصلی در چندین بیماری نورودژنراتیو باشد (فصل ۲۳). محرومیت از گلوکز و اکسیژن، همانند آنچه در ایسکمی و هیپوکسی رخ میدهد، نیز ممکن است بار پروتئینهای بدچین خورده را افزایش دهد.

بدچینخوردگی پروتئین درون سلولها ممکن است با ایجاد کمبود یک پروتئین ضروری یا با القای آپوپتوز موجب بروز یک بیماری شود (جدول ۴-۲).

• پروتئینهای بدچینخورده اغلب فعالیت خود را از دست میدهند و به سرعت تخریب میشوند که هر دو مورد موجب ازدست رفتن عملکرد میشوند. اگر این عملکرد ازدست رفته ضروری باشد، آسیب سلولی را در پی خواهد داشت. یک بیماری مهم که در آن چنین اتفاقی روی میدهد سیستمیک فیبروزیس است؛ این بیماری به دلیل جهشهای موروثی در یک پروتئین ناقل غشایی روی میدهد که مانع از چینخوردگی طبیعی آن میشوند.



شمکل ۲-۱۸ پاسخ پروتئین چین نخورده و استرس شبکه اندوپلاسمی ER. حضور پروتئینهای بدچینخورده در ER توسط حسگرهای موجود در غشای ER غشای ER شناسایی می شود؛ ازجمله این حسگرها می توان به کیناز IRE-۱ اشاره کرد که اولیگومرهایی را تشکیل می دهد که با فسفریلاسیون فعال می شوند. این اتفاق موجب شروع یک پاسخ پروتئین چیننخورده می شود؛ این پاسخ می تواند از سلول در مقابل نتایج زیانبار حضور پروتئینهای بدچینخورده محافظت کند. هنگامی که مقدار پروتئینهای بدچینخورده بسیار بیشتر از توان اصلاح آنها می گردد، فعال شدن بیشتر حسگرهای ER مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را فعال می کند و سلولی که به شکلی غیرقابل ترمیم آسیب دیده است می میرد؛ این رخداد تحت عنوان پاسخ نهایی پروتئین چین نخورده نیز شناخته می شود.

حدول ۲-۴ بیماری های ایجاد شده به دلیل پروتئین های بدچین خورده *

جدول ۱-۱ بیماری سی ایج	د معدد به دعیل پروسیال	
		پاتوژنز (بیماریزایی)
بیماریهای ایجاد شده به دلیل	_، پروتئینهای جهشیافتهای	ی که تجزیه شده و دچار کمبود می شوند.
سيستيك فيبروزيس	CFTR	فقدان CFTR منجر به نقص در انتقال کلر و مرگ سلولهای درگیر می شود
هيپركلسترولمي فاميلي	گیرنده LDL	فقدان گیرنده LDL منجر به هیپرکلسترولمی میشود
بیماری تای ـ ساکس	زيرواحد eta هگزوزآمينيداز	فقدان آنزیم لیزوزومی منجر به ذخیره گانگلیوزیدها GM2 در نورونها میشود.
بیماریهای ایجاد شده به دلیل	، پروتئینهای بدچین خورده ^{ا،}	ی که منجر به ازدست رفتن سلولها توسط استرس $\mathbb{E} \mathbf{R}$ می شوند
رتينيت پيگمنتوزا	رودو پسین	چین خوردگی نامناسب رودوپسین منجر به ازدست رفتن گیرنده نوری و مـرگ سـلول
		میشود و درنهایت ایجاد نابینایی میکند
بی <mark>ماری کرو ت</mark> زفلد ۔ جاکوب	پريونها	چین خوردگی نامناسب PrPsc منجر به مرگ سلول نورونی میشود
بیماری آلزایمر	Aeta پپتید	چین خوردگی نامناسب پپتید $Aoldsymbol{eta}$ منجر به تجمع آنها درون نورونها و آپوپتوز میشود
بیماریهای ایجاد شده به دلیا میشوند	ل پروتئینها <i>ی</i> بدچینخورده	ای که منجر به ازدست رفتن سلول به دلیل استرس ER و نقص عملکردی پروتئین
نقص ألفا-١-أنتي تريبسين	آلفا-۱-آنتي تريپسين	ذخیره پروتئین غیرعملکردی در هپاتوسیتها منجر به آپوپتوز میشود؛ نبود فعالیت
		آنزیمی در ریهها موجب تخریب بافت الاستیک و درنهایت آمفیزم م <i>ی</i> شود.
* نمونههای تشریحی و منتخب	، از بیماریها نشان داده شدها ن	ند که احتمال میرود در آنها بد چین خوردگی پرو تئین مکانیسم اصلی اختلال عملکردی یا

آسیب سلول یا بافت است. CFTR، تنظیمکننده هدایت تراغشایی سیستیک فیبروزیس؛ LDL لیپوپروتئین با غلظت پایین.

 مرگ سلول در اثر بدچین خوردگی پروتئین به عنوان ویژگی برخى از بيمارىها ازجمله اختلالات نورودژنراتيوى همچون بیماری آلزایمر، بیماری هانتینگتون، و بیماری یارکینسون و نیز عامل زمینهساز دیابت نوع ۲ شناخته مي شود (جدول ۲-۲).

همان طور که در ادامه این فصل بحث شده است، پروتئین هایی که به شکل نامناسبی چین خوردهاند، می توانند در بافتهای خارج سلولی نیز تجمع یابند، مانند آنچه در آمیلوئیدوز رخ می دهد.

آسيب DNA

قرارگرفتن سلولها در معرض پـرتوتابی یـا مـواد شـیمیدرمانی، توليد درونسلولي ROS، وكسب جهشها، همكي ممكن است موجب القای آسیب DNA شوند که در صورت شدید بودن منجر به مرگ آپوپتوزی [سلول] میگردد. اسیب وارده به DNA از طریق يــروتئينهاي نگـهبان درونسـلولي حس مـيشود؛ ايـن پروتئین های نگهبان موجب هدایت پیامهایی میشوند که خود منجر به تجمع پروتئین p53 میگردند. p53 در ابتدا چرخه سلولی را متوقف می کند (در مرحله G1) و به این ترتیب به DNA اجازه می دهد پیش از همانندسازی ترمیم شود (فصل ع). با این حال اگر آسیب به قدری شدید باشد که نتوان با موفقیت آن را ترمیم کرد، p53 آپوپتوز را آغاز میکند و این کار را اساساً با تحریک پروتئینهای حسگر فقط -BH3 انجام میدهد که در نهایت اعضای پروآپوپتوتیک خانواده Bcl-2 یعنی Bak و Bak را فعال میکند. زمانی که p53 جهش یافته است یا حضور ندارد (همان طور که در برخی سرطانها رخ میدهد)، سلولهای دارای DNAی آسیبدیده که در شرایط عادی دچار آپوپتوز میشدند، به حیات خود ادامه می دهند. در چنین سلول هایی آسیب DNA ممکن است موجب جهش یا بازآرایی DNA (مثل ترانس لوكاسيون) شود كه منجر به تغييرشكل نئوپلاستيک خواهد شد (فصل ع).

التهاب

یک علت شایع اسیب سلولها و بافتها واکنش التهابی است؛ این واکنش التهابی توسط پاتوژنها، سلولهای نکروتیک، و پاسخهای نامنظم ایمنی مثلاً در بیماریهای خودایمنی و اَلِرژیها ایجاد میگردد. در تمامی این شرایط، سلولهای التهابی ازجمله نوتروفیلها، ماکروفاژها، لنفوسیتها و سایر لکوسیتها محصولاتی را ترشح میکنند که برای تخریب میکروبها تکامل یافتهاند اما ممکن است به بافتهای میزبان نیز آسیب بـرسانند.

این واکنشهای ایمنی آسیبرسان تحت عنوان بیشحساسیتی ا طبقهبندی میشوند. مکانیسمها و اهمیت آنها در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفته است.

وقایع مشترک در آسیب سلول با علل گوناگون

در بحث پیشین مکانیسمهای آسیب سلول را براساس علت أغازگر بررسی کردیم و مسیرهای اصلی أسیب را که در موقعیتهای پاتوفیزیولوژیک گوناگون رخ میدهند برجسته نموديم. برخى اختلالات فارغ از علت، نشان دهنده أسيب سلول هستند و بنابراین در طیفی از موقعیتهای پاتولوژیک دیده می شوند. دو مورد از این تغییرات در ادامه شرح داده می شوند.

افتلال عملكرر ميتوكنررى

میتوکندری ها را می توان "کارخانجات کوچکی" در نظر گرفت که انرژی حیات بخش را به شکل ATP تولید میکنند. به همین دلیل شگفتانگیز نیست که این اندامکها نقش حیاتی در أسیب و مـرگ سلول ايـفا مـيكنند. مـيتوكندريها بـه مـحركهاي آسیبزای گوناگونی نظیر هیپوکسی، سموم شیمیایی و تابش اشعه حساس هستند (شکل ۱۹-۲). تغییرات میتوکندریایی در نکروز و آیویتوز رخ می دهند. این تغیرات ممکن است سبب ایجاد اختلالات بیوشیمیایی متعددی شوند:

- نقص فسفر يلاسيون اكسيداتيو سبب تخليه پيشرونده ATP و نکروز سلول که پیش تر توضیح داده شد می شود.
- فسفريلاسيون اكسيداتيو غيرطبيعي سبب تشكيل كونههاي واکنشگر اکسیژن نیز می شود که اثرات مخرب فراوانی دارند (همان طور که پیش از این شرح داده شد).
- آسیب به میتوکندری اغلب سبب شکل گیری کانال با قدرت هدایت بالا در غشای میتوکندری می شود که منفذ نفوذپذیری میتوکندریایی خوانده می شود. باز شدن این کانال سبب ازبین رفتن عملکرد غشای میتوکندری و تغییرات pH می شود که باعث اختلال بیشتر در فسفریلاسیون اکسیداتیو
- میتوکندری همچنین پروتئینهایی مانند سیتوکروم c دارد که وقتی به درون سیتوپلاسم آزاد میشوند به سلول خبر از وجود یک آسیب داخلی داده و مسیر آپوپتوز را فعال میکنند (همان طور که پیش از این توضیح داده شد).

نقص در نفوزیزیری غشا

افزایش نفوذپذیری غشا که در نهایت سبب آسیب قابل توجه

^{1 -} hypersensitivity

ایسکمی) شود. فعال شدن آنزیمهای مذکور منجر به هضم آنزیمی اجزای سلول و مرگ سلول درنتیجه نکروز می گردد.

O₂ supply Survival signals Toxins DNA, protein Radiation Pro-apototic proteins ♣ Anti-apoptotic proteins Mitochondrial damage or dysfunction **♦** Production **♦** ATP Leakage of of ROS generation mitochondrial proteins Multiple cellular abnormalities **APOPTOSIS NECROSIS**

شعکل ۲-۱۹ نقش میتوکندری در آسیب و مرگ سلول. محرکهای آسیبرسان متعددی میتوکندریها را تحت تأثیر قرار میدهند و اختلال آنها سبب نکروز یا آپوپتوز میشود. این مسیر آپوپتوز بعداً به تفصیل بحث خواهد شد. ATP آدنوزین تری فسفات؛ ROS، گونههای واکنش گر اکسیژن.

غشا می شود ویژگی ثابت بسیاری از اشکال آسیب سلولی است که به نکروز می انجامند. مهمترین محل آسیب غشا در طی آسیب سلول، غشای میتوکندری، غشای پلاسمایی و غشای لیزوزومها هستند. همان طور که پیش از این مشاهده کردید، افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی و غشاهای لیزوزومی از خصوصیات آپوپتوز نمی باشد.

- آسیب غشای میتوکندری. همانگونه که در قسمتهای قبلی اشاره شد، آسیب غشای میتوکندری منجر به کاهش تولید ATP می شود که با اثرات زیان بار فراوانی همراه است و به نکروز ختم می شود.
- آسیب غشای پلاسمایی. آسیب غشای پلاسمایی منجر به کاهش تعادل اسموتیک و ورود مایعات و یـونها و نیز کاهش محتویات سلولها می شود. همچنین مـمکن است سلولها متابولیتهایی را که برای بـازسازی ATP حـیاتی هستند از دست داده و بدین ترتیب ذخایر انـرژی سـلول بیشتر کاهش یابد.
- آسیب به غشای لیزوزومها منجر به نشت آنزیمهای آنها به داخل سیتوپلاسم و فعال شدن اسید هیدرولازها در pH اسیدی داخل سلولهای آسیبدیده (مثل سلولهای دچار

خلاصه

مكانيسمهاي آسيب سلولي

- وقایع آغازگر متفاوتی با مکانیسمهای گوناگون موجب
 آسیب و مرگ سلول میشوند.
- هیپوکسی و ایسکمی منجر به تخلیه ATP و نارسایی بسیاری از عملکردهای وابسته به انرژی میشوند که در ابتدا منجر به آسیب و در صورت عدم اصلاح، منجر به نکروز میشود.
- در آسیب ایسکمی ـ خونرسانی مجدد، بازگشت جریان خون به یک بافت ایسکمیک با افزایش تولید گونههای واکنشگر اکسیژن (ROS) و با ایجاد التهاب مـ وجب تشدید آسیب میشود.
- استرس اکسیداتیو به تجمع گونههای واکنش گر اکسیژن (ROS) اشاره دارد که می توانند به لیپیدها، پروتئینها، و DNAی سلولی آسیب وارد کنند و با چندین علت آغازگر در ارتباط هستند.
- بدچینخوردگی پروتئین موجب تخلیه پروتئینهای ضروری میشود و اگر پروتئینهای بدچینخورده درون سلولها تجمع یابند، منجر به آپوپتوز میشوند.
- ه آسیب DNA (مثلاً به وسیله پرتوتابی) در صورت ترمیم نشدن میتواند آپوپتوز را نیز القا کند.
- التهاب همراه با آسیب سلول است چرا که محصولات
 لکوسیتهای التهابی، عملکردهای آسیبرسان دارند.

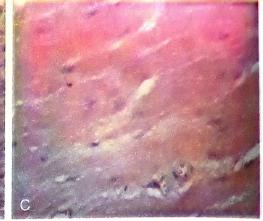
اینک بحث آسیب سلول و مرگسلول را جمعبندی نمودیم. همان طور که دیدیم این فرآیندها علت ریشهای بسیاری از بیماریهای شایع هستند. این فصل را با بررسی مختصر سه فرآیند دیگر به پایان میرسانیم: سازگاری سلولی با استرس؛ تجمع داخل سلولی مواد گوناگون و رسوب خارجسلولی کلسیم که هر دوی آنها اغلب همراه با آسیب سلول هستند؛ و پیرشدن [سلول].

سازگاری سلول با استرس

سازگاری عبارت است از تغییرات قابل برگشت در تعداد، اندازه،







شعکل ۲-۲۰ هیپرتروفی فیزیولوژیک رحم در طی بارداری. (A) نمای ظاهری یک رحم طبیعی (سمت راست) و یک رحم باردار (سمت چپ)که به علت خونریزی پس از زایمان برداشته شده است. (B) سلولهای عضلانی صاف کوچک و دوکی شکل رحم طبیعی. این سلول را با شکل (C)که یک سلول عضلانی صاف حجیم و بزرگ هیپرتروفیه رحم باردار است، مقایسه کنید (B و C با همان بزرگنمایی).

فنوتیپ، فعالیت متابولیک، یا عملکرد سلولها در پاسخ به تغییرات به وجود آمده در محیط اطرافشان. سازگاری فیزبولوژیک معمولاً خود را به صورت پاسخ سلولها به محرکهای طبیعی هورمونی یا میانجیهای شیمیایی درونزاد (برای مثال بزرگ شدن پستان و رحم در طی حاملگی در پاسخ به محرک هورمونی) یا نیازهای استرس مکانیکی (مثلاً در مورد استخوانها و عضلات) نشان میدهند. در سازگاریهای پاتولوژیک، پاسخ سلول به نوعی است که سلول را قادر میسازد تا ساختمان و عملکرد خود را تعدیل نموده و بدین ترتیب از آسیب رهایی یابد اما به خرج از دست دادن عملکرد طبیعی سلولها؛ مثلاً متاپلازی سنگفرشی اپیتلیوم برونکیال در افراد سیگاری. سازگاریهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک میتوانند به شکلهای مختلفی که در ادامه شرح داده میشوند، صورت بگیرند.

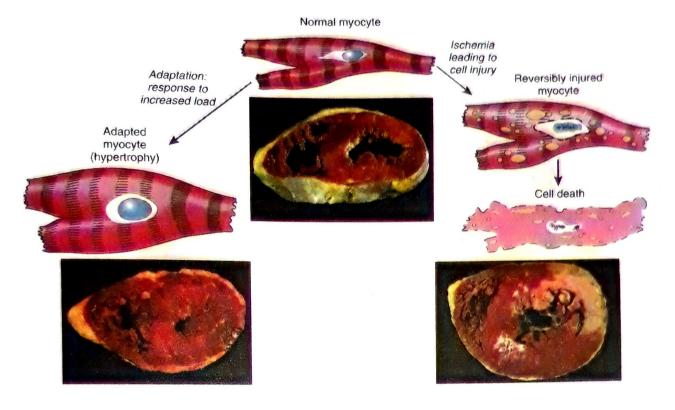
هيپرتروفي

هیپرتروفی به افزایش اندازه سلولها اطلاق میگردد که منجر به افزایش اندازه عضو نیز میشود. در مقابل، هیپرپلازی (که بعدا شرح داده میشود) با افزایش تعداد سلولها مشخص میگردد. به بیان دیگر، در هیپرتروفی خالص، هیچ سلول جدیدی به وجود نمی آید و فقط سلولها بزرگتر شدهاند و این افزایش حجم نیز به علت افزایش سنتز اندامکها و پروتئینهای ساختمانی رخ میدهد. هیپرپلازی نوعی سازش در سلولهایی است که قادر به میدهد. هیپرپلازی نوعی سازش در سلولهایی است که قادر به

تکثیر می باشند، در حالی که هیپرتروفی زمانی رخ می دهد که سلولها ظرفیت محدودی برای تقسیم شدن دارند. ممکن است هایپرتروفی و هایپرپلازی به طور هم زمان رخ دهند که واضحاً هر دو سبب بزرگ شدن عضو می شوند.

هیپر تروفی می تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد و به دلیل افزایش نیاز سلولی و یا تحریک عامل رشد یا هورمون روی می دهد.

- افزایش اندازهٔ فیزیولوژیک رحم در طول حاملگی در نتیجه تحریک استروژنی عضلات صاف در هر دو جهت هیپرتروفی و هیپرپلازی عضلات صاف رخ میدهد (شکل ۲۰۲۰). در مقابل، سلولهای عضلانی مخطط قلب و عضله اسکلتی در پاسخ به افزایش نیاز عملکردی فقط میتوانند دچار هیپرتروفی شوند، چون در دوران بزرگسالی این سلولها توانایی تقسیم شدن را ندارند. یک وزنهبردار حرفهای نیز تنها هنگامی میتواند به فیزیک مطلوب بدنی دست پیدا کند که تکتک سلولهای عضلانی اسکلتی وی از طریق افزایش بار کاری دستخوش هیپرتروفی شوند.
- نمونهٔ هیپرتروفی سلولی پاتولوژیک عبارتند از بزرگ شدن قلب که در نتیجه افزایش فشارخون یا بیماری دریچه آئورت (شکل ۲-۲) رخ می دهد. تفاوت بین سلولهای طبیعی، سیازگاریافته و سیلولهای آسیب دیده به شکل غیرقابل برگشت با نشان دادن پاسخهای قلب به انواع مختلف استرس، تشریح گشته است. میوکاردی که در



شده در این شکل ۲۰۳۱ ارتباط بین سلولهای میوکارد طبیعی، سازگاریافته، سلولهای دچار آسیب قابل برگشت و سلولهای مرده. سازگاری سلولی نمایش داده شده در این شکل، هیپرتروفی است، نوع آسیب قابل برگشت ایسکمی است، و آسیب غیرقابل برگشت نکروز ایسکمیک انعقادی است. در نمونه هیپرتروفی میوکارد (سمت چپ و پایین)، ضخامت جدار بطن چپ بیشتر از ۲ است (ضخامت جدار بطن چپ در حالت طبیعی ۲۵۱–۱ است) میوکاردی که دچار آسیب قابل برگشت شده است تأثیر عملکردی را بدون هرگونه تغییرات در زیر میکروسکوپ نوری یا تغییرات فاهری یا تغییرات قابل برگشت شبیه تورم سلولی و تغییر چربی (در اینجا نشان داده شده است) نشان می دهد. در نمونهای که نشاندهندهٔ نکروز است (سمت راست و پایین) ناحیه روشن واقع در سرتاسر قسمت خلفی - جانبی جدار بطن چپ، انفارکتوس حاد میوکارد را نشان می دهد. هر سه مقطع عرضی میوکارد با تری فنیل تترازولیوم کلراید رنگ آمیزی شده اند، این ماده یک سوبسترای آنزیمی است که میوکارد زنده را به رنگ ارغوانی رنگ آمیزی می کند. عدم رنگ شدن نشاندهندهٔ فقدان آنزیم پس از مرگ سلولی است.

معرض افزایش مداوم بار کاری قرار گرفته است، همانند آنچه در هیپرتانسیون یا یک دریچه باریک شده (استنوتیک) دیده میشود، با رفتن به سمت هیپرتروفی برای تولید نیروی انقباضی قوی تر مورد نیاز، با استرس سازگاری مییابد. از طرفی دیگر اگر میوکارد به دلیل انسداد یک شریان کرونر در معرض جریان خون کاهش یافته قرار بگیرد (ایسکمی)، سلولهای عضلانی دچار آسیب میشوند.

مکانیسمهای مسئول هیپرتروفی قلب حداقل شامل دو نوع پیام میباشند: محرکهای مکانیکی مانند کشش مکانیکی، و محرکهای تروفیک که عمدتاً واسطههای محلولی نظیر فاکتورهای رشد و هورمونهای آدرنرژیک میباشند که رشد سلول را تحریک مینماید. محرکهای مذکور با فعالکردن

مسیرهای انتقال پیام سبب القای تعدادی از ژنها شده و بدین ترتیب سبب تحریک ساخت تعداد زیادی از پروتئینهای سلولی از جمله فاکتورهای رشد و پروتئینهای ساختمانی می شوند. نتیجه این امر ساخت پروتئینها و میوفیلامانهای بیشتر در هر سلول می باشد که سبب افزایش نیروی تولیدی در هر انقباض می گردد و این امر به نوبه خود سلول را در مقابله با نیاز کاری افزایش یافته توانمند می سازد. همچنین ممکن است تغییری در تولید پروتئینهای انقباضی نوع بالغین به سمت تولید تغییری در تولید پروتئینهای انقباضی نوع بالغین به سمت تولید زنجیره های مثال، در طی هیپرتروفی عضله، زنجیرههای سنگین میوزین از نوع β جایگزین زنجیرههای سنگین α می شوند، زنجیرههای β بسیار آهسته تر منقبض شده، واین انقباض با صرف انرژی کمتری همراه است.

سازگاری با استرس مثل هیپر تروفی، در صورت بـرطرف نشدن استرس می تواند منجر به آسیب عملکردی قابل توجه سلول

شود. مکانیسم دقیق هیپرتروفی هر چه که باشد، برای افزایش توده سلولی حدی وجود دارد که پس از آن حد، بزرگ شدن توده عضلانی نمی تواند افزایش نیاز عملکردی را جبران کند. در مورد هیپرتروفی عضلات قلب، در این مرحله تعدادی تغییرات استحالهای (دژنراتیو) در فیبرهای میوکارد روی می دهد که مهمترین آنها، تخریب و از دست دادن میوفیبریل های انقباضی سلول است. عواملی که هیپرتروفی را محدود می سازند و باعث تغییرات قهقرایی میگردند به طور کامل شناخته نشده اند. ممکن تغییرات قهقرایی میگردند به طور کامل شناخته نشده اند. ممکن است محدود شدن خونرسانی به الیاف بزرگ شده، یا محدودیت توانایی میتوکندری برای تولید ATP، یا محدودیت در سیستم بیوسنتز سلول برای تولید پروتئین های انقباضی یا سایر اجزای اسکلت سلولی علت این امر باشد. نتیجه نهایی این تغییرات عبارت است از اتساع بطن و در نهایت نارسایی قلب.

هيپرپلازي

هیپرپلازی افزایش تعداد سلولهای یک اندام است که برپایه افزایش تکثیر سلولهای تمایز یافته یا در برخی موارد سلولهای پیشساز کمتر تمایزیافته استوار است. همانگونه که در بالا ذکر شد، هیپرپلازی زمانی روی میدهد که بافتها حاوی جمعیت سلولی قادر به تکثیر باشند؛ ممکن است هیپرپلازی همراه با هیپرتروفی و اغلب در پاسخ به همان محرکها رخ دهد.

هیپرپلازی می تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد. در هر دو حالت، عوامل رشد تولیدشده توسط انواع گوناگونی از سلولها سبب افزایش تکثیر سلولی میشوند.

- و دو نوع هیپریلازی فیزیولو ژبک عبارتند از (۱) هیپریلازی هورمونی، که بهترین مثال آن تکثیر اپیتلیوم غدد پستانی زن طی دوران بلوغ و حاملگی است؛ و (۲) هیپریلازی جبرانی، که زمانی اتفاق میافتد که قسمتی از یک بافت دچار بیماری شده یا برداشته شود. برای مثال زمانی که قسمتی از کبد برداشته شود، ظرف ۱۲ ساعت، فعالیت میتوزی در سلولهای باقیمانده شروع میشود و در نهایت کبد را به اندازه طبیعی خود میرساند. محرک ایجاد هیپرپلازی در این مورد فاکتورهای رشد پلیپپتیدی هستند که توسط سلولهای کبدی باقیمانده و توسط سلولهای غیرپارانشیمال کبد تولید میشوند (فصل ۳). بعد از بازسازی توده کبدی، تکثیر سلولی به وسیله انواعی از مهارکنندههای رشد متوقف میشود.
- اکثر اشکال هیپرپلازی پاتولوژیک مواردی هستند که به علت تحریک شدید عوامل هورمونی یا فاکتورهای رشد رخ میدهند. برای مثال، پس از یک دوره قاعدگی طبیعی یک فعالیت تکثیری انفجاری در اپیتلیوم اندومتر روی میدهد

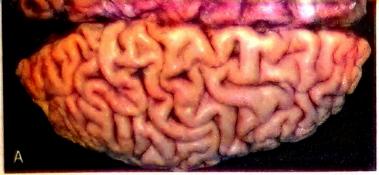
که بهطور طبیعی به شدت به وسیله اثر تحریکی هورمونهای هیپوفیز و استروژن تخمدان و اثر مهاری پروژسترون تنظیم می شود. با این حال، در صورتی که تعادل بین اثرات استروژن و پروژسترون بهم بخورد، منجر به هیپرپلازی اندومتر می شود. هیپرپلازی اندومتر یک علت شایع خونریزی غیرطبیعی قاعدگی می باشد. هیپرپلازی خوشخیم پرووستات مثال شایع دیگری از هیپرپلازی پاتولوژیک است که در پاسخ به تحریک هورمونی آندروژنها، القا می گردد. تحریک توسط فاکتورهای رشد در هیپرپلازی همراه با برخی عفونتهای فاکتورهای رشد در هیپرپلازی همراه با برخی عفونتهای پاپیلوماویروسها با ایجاد تودههایی از بافت اپی تلیوم هیپرپلاستیک باعث ایجاد زگیل پوستی و بثورات مخاطی می گردند. در این حالت، فاکتورهای رشد ممکن است توسط می گردند. در این حالت، فاکتورهای رشد ممکن است توسط می گردند. در این حالت، فاکتورهای رشد ممکن است توسط ژنهای ویروس یا سلولهای آلوده به ویروس تولید شوند.

توجه به این نکته مهم است که در تمام این نمونه ها، فرآیند هیپرپلازی تحت کنترل باقی می ماند و با قطع پیامهای آغازگر آن، هیپرپلازی ناپدید می گردد. این حساسیت به مکانیسمهای کنترل کننده طبیعی رشد باعث افتراق هیپرپلازی خوش خیم پاتولوژیک از سرطان می شود که در آن مکانیسمهای کنترل کننده رشد از تنظیم خارج شده یا غیرمؤثر می شوند (فصل کنترل کننده رشد از تنظیم خارج شده یا غیرمؤثر می شوند (فصل ک). با وجود این، در بسیاری از موارد هیپرپلازی پاتولوژیک، محیط مستعدی را فراهم می نماید که می تواند در نهایت منجر به تکثیر سرطانی سلول ها گردد. بنابراین بیماران دچار هیپرپلازی اندومتر در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان اندومتر هستند (فصل ۹).

آتروفي

کوچک شدن اندازه سلول به علت کاهش مواد سلولی را آتروفی می گویند. هنگامی که تعداد معینی از سلولهای یک عضو گرفتار شوند، کل عضو یا بافت کوچک می شود و آتروفی رخ می دهد (شکل ۲۲–۲). اگر چه ممکن است عملکرد سلولهای آتروفیک کاهش یابد، اما این سلولها، سلولهای مرده نیستند.

علل آتروفی عبارتند از: کاهش بار کاری سلول (مثل بی حرکت کردن یک اندام برای بهبود شکستگی)، از دست دادن عصبدهی، کاهش خونرسانی، تغذیه ناکافی، از دست دادن تحریک اندوکرین و فرآیند پیری (آتروفی ناشی از پیری)، اگر چه بعضی از این محرکها، فیزیولوژیک (برای مثال از دست دادن تحریک هورمونی در دوران یائسگی) و بعضی پاتولوژیک (مانند تحریک هورمونی در دوران یائسگی) و بعضی پاتولوژیک (مانند تحریک هارمونی در دوران یائسگی) و بعضی پاتولوژیک سلولها





شعکل ۲-۲۲ آتروفی در مغز. (A) مغز طبیعی یک بزرگسال جوان. (B) آتروفی مغز در یک مرد ۸۲ ساله مبتلا به بیماری آترواسکلروتیک. آتروفی مغز ناشی از فرایند پیری و کاهش خونرسانی مغز است. توجه کنید که کاهش توده عصبی مغز، شکنج را باریک و شیارهای مغزی را پهن میکند. به منظور رؤیت سطح مغز، پردههای مننژ نیمکرههای راست هر دو شکل برداشته شدهاند.

مشابه است. این پدیده در واقع، عقبنشینی سلول به یک حجم کوچکتر است که در آن اندازه، هنوز بتواند امکان حیات داشته باشد. در این وضعیت یک تعادل جدید بین اندازه سلول و کاهش تغذیه، خونرسانی یا تحریک تروفیک برقرار می شود.

مکانیسمهای آتروفی ترکیبی از کاهش ساخت پروتئین و افزایش تجزیه پروتئین در سلولها میباشند.

- ساخت پروتئین به علت کاهش فعالیت متابولیک کاهش می یابد.
- تخریب پروتئینهای سلول عمدتاً توسط مسیریوبی کوئیتن به پروتئازوم رخ می دهد. کمبود مواد مغذی و عدم استفاده از عضو با فعال کردن یوبی کوئیتین لیگازها باعث اتصال نسخههای متعددی از پپتیدهای کوچک یوبی کوئیتین به پروتئینهای سلول شده و بدین ترتیب مورد هدف تخریب در پروتئازومها قرار می گیرند. تصور بر این است که این مسیر مسئول پروتئولیز تشدید شده در حالتهای کاتابولیک مثل کاشکسی سرطان می باشد.
- در بسیاری از شرایط، آتروفی همراه با اتوفاری (خودخواری) و افزایش تعداد و اکوئلهای خودخوار می باشد. همان طور که پیش تر گفته شد، اتوفاری (خودخواری) فرآیندی است که در آن سلول گرسنه در تلاش برای یافتن مواد مغذی و ادامهٔ حیات خود، محتویاتش را می خورد.

متاپلازي

متاپلازی یک تغییر قابل برگشت است که طی آن یک نوع سلول بالغ (اپی تلیال یا مزانشیمال) با نوع دیگری سلول بالغ جایگزین می گردد. این تغییر نیز یک فرآیند سازگاری سلولی است که طی آن یک نوع سلول که نسبت به یک استرس خاص حساس است با نوع دیگری که بهتر می تواند شرایط نامناسب محیطی را تحمل کند، جایگزین می گردد. تصور می شود که این فرآیند به دنبال برنامهریزی مجدد سلولهای بنیادین برای تمایز یافتن در مسیری جدید رخ می دهد تا اینکه تغییری فنوتیپی (تمایز مجدد) در سلولهای تمایزیافتهٔ فعلی باشد.

نمونه ساده متاپلازی اپی تلیال را در سیگاری های حرفهای به صورت تغییر بافت سنگفرشی اپی تلیوم تنفسی می توان مشاهده نمود؛ سلول های اپی تلیال نای و برونش ها که به طور طبیعی استوانهای مژه دار هستند، به طور موضعی یا منتشر به وسیله سلول های اپی تلیال سنگفرشی مطبق جایگزین می گردند (شکل ۲۳-۲). احتمالاً اپی تلیوم سنگفرشی مطبق قوی تر، قادر است مواد شیمیایی موجود در دود سیگار را بهتر از اپی تلیوم شکننده تخصصیافته تحمل کند. اگر چه اپی تلیوم سنگفرشی متاپلاستیک بهتر می تواند در این شرایط زندگی کند، اما مکانیسم تدافعی مهم از قبیل ترشح موکوس و عمل پاکسازی مکانیسم تدافعی مهم از قبیل ترشح موکوس و عمل پاکسازی ذرات توسط مرده ها از دست رفته است. بنابراین متاپلازی اپی تلیوم ضروری است، کمبود آن می تواند سبب تمایز طبیعی اپی تلیوم ضروری است، کمبود آن می تواند سبب ایجاد متاپلازی اسکواموس اپی تلیوم تنفسی شود. متاپلازی

خلاصه

سازگاری سلول با استرس

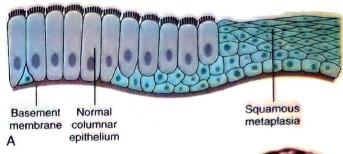
- هیپرتروفی: افزایش اندازه سلول و عضو، اغلب در پاسخ به افزایش بار کاری؛ توسط عوامل رشد تولید شده در پاسخ به استرس مکانیکی یا سایر محرکها القا میشود؛ در بافتهایی که قادر به تقسیم سلولی نیستند رخ میدهد.
- هیپرپلازی: افزایش تعداد سلولها در پاسخ به هورمونها و سایر فاکتورهای رشد؛ در بافتهایی که سلولهای آنها قادر به تقسیم سلولی هستند و یا مقادیر زیادی سلول بنیادین بافتی دارند رخ میدهد.
- آتروفی: کاهش اندازه سلول و عضو در نتیجه کاهش عرضه مواد مغذی یا عدم استفاده از عضو؛ همراه با کاهش ساخت و افزایش تخریب پروتئولیتیک اندامکهای سلول و اتوفاژی.
- مـتاپلازی: تغییر در فنوتیپ سـلولهای تـمایزیافته، اغلب پاسخی به تحریک مزمن است که باعث میشود سلولها، استرس را بهتر تحمل کنند؛ معمولاً در نتیجه تغییر مسیر تمایز سلولهای بنیادی بافت رخ میدهد؛ ممکن است باعث کاهش عملکرد یـا افـزایش احـتمال تغییر شکل به بدخیمی گردد.

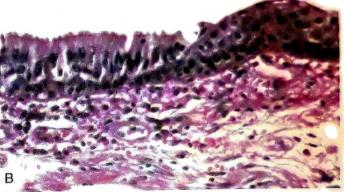
تجمعات داخل سلولي

در برخی موارد ممکن است سلولها مقادیر غیرطبیعی از مواد مختلف را در خود جمع کنند. این مواد ممکن است برای سلول ضرری نداشته باشند یا اینکه درجات مختلفی از آسیب سلولی را ایجاد کنند. محل این مواد ممکن است در سیتوپلاسم، داخل اندامکها (بهطور مشخص لیزوزومها) یا هسته سلول باشد. این مواد ممکن است به وسیله خود سلول تولید شوند و یا اینکه در جایی دیگر سنتز شده باشند.

مسیرهای اصلی تجمعات غیرطبیعی درون سلولی عبارتند از: تخریب و حذف ناکافی یا تولید بیشازحد یک ماده درونزاد، یا رسوب یک ماده غیرطبیعی برونزاد (شکل ۲۴–۲)، مثالهای منتخب از هر یک از این موارد در ادامه شرح داده شده است.

تغییر چربی، تغییر چربی یا استئاتوز ٔ به هر گونه تجمع غیرطبیعی تریگلیسیریدها درون سلولهای پارانشیمی اطلاق

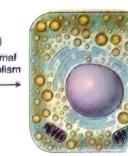




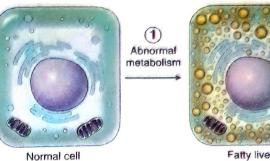
شیکل 7-77 متاپلازی بافت استوانهای طبیعی (سمت چپ) به بافت اپی تلیوم سنگفرشی (سمت راست) در یک برونش، که در شکل A به صورت شماتیک و در شکل B به صورت طبیعی (از نظر بافت شناسی در زیر میکروسکوپ) نشان داده شده است.

همیشه لزوماً به صورت تغییر اپیتلیوم استوانهای به مطبق نیست؛ در رفلاکس معدی مزمن، اپیتلیوم سنگفرشی مطبق طبیعی قسمت تحتانی مری ممکن است دچار تغییر متاپلازی به اپیتلیوم استوانهای معده یا روده گردد. متاپلازی همچنین ممکن است در سلولهای مزانشیمی رخ دهد امّا کمتر به شکل پاسخ سازگاری دیده میشود، مثلاً گاهی در بافت نرم به خصوص در کانونهای آسیبدیده، استخوان بافت نرم به خصوص در کانونهای آسیبدیده، استخوان تشکیل میشود.

بعلاوه تأثیراتی که باعث تغییر متاپلاستیک اپی تلیوم شدهاند در صورتی که پایدار بمانند، ممکن است باعث تغییر سرطانی در اپی تلیوم متاپلازی شده گردند. بنابراین در یکی از اشکال شایع سرطان ریه، متاپلازی سنگفرشی اپی تلیوم تنفسی غالباً همزمان با سرطانهای مرکب از سلولهای سنگفرشی بدخیم وجود دارد. تصور می شود که سیگار کشیدن ابتدا سبب متاپلازی سنگفرشی شده و سرطان بعدها در یکی از این کانونهای تغییریافته به وجود می آید.



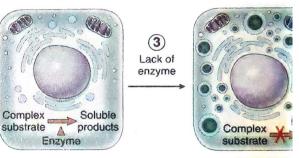
Fatty liver



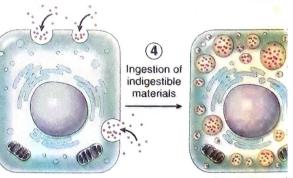
(2) Protein mutation - X -

Defect in protein folding. transport

Accumulation o abnormal protein



Lysosomal storage di accumulation of endogenous mater



Accumulation of exogenous materia

۲-۲۴ مکانیسمهای تسجمع داخل سلولی. (۱) متابولیسم جی، نظیر تغییر چربی در کبد. (۲) جهشهایی که باعث تغییر در اردگی و انتقال پروتئینها میشوند. بهطوری که مولکولهای در داخل سلول تجمع مى يابند. (٣) كمبود آنزيم هاى حياتى تجزیه ترکیبات خاص، که باعث تجمع سوبستراها در لیزوزومها مد، نظیر بیماری های ذخیرهای لیزوزوم. (۴) ناتوانی در تخریب فا كوسيتوز شده، نظير تجمع رنگدانه كربن.

می گردد. تغییر چربی در اکثر مواقع در کبد دیده می شود، به علت اینکه کبد عضو اصلی دخیل در متابولیسم چربیها است، امّا این تغییر می تواند در قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه و سایر اعضا نیز روی دهد. استئاتوز ممکن است به علت سموم، سوءتغذیه پروتئینها، دیابت قندی، چاقی و آنوکسی روی دهد. در جوامع صنعتی، سوءمصرف الکل و دیابت همراه با چاقی شایعترین علل ایجاد تغییر چربی در کبد (کبد چرب) میباشند. این فرآیند با جزئیات بیشتر در فصل ۱۶ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

کلسترول و استرهای کلسترول. متابولیسم سلولی کلسترول به منظور سنتز طبیعی غشاهای سلولی (کلسترول جزء اصلی آنها می باشد) بدون تجمع قابل توجه داخل سلولی به شدت کنترل می شود. اگر چه طی فرآیندهای پاتولوژیک مختلفی سلولهای فاگوسیت ممکن است از چربی (تری گلیسیریدها، کلسترول، و استرهای کلستریل) پُر شوند؛ فرآیندهایی که اغلب با افزایش برداشت یا کاهش کاتابولیسم لیپیدها مشخص می گردند. یکی از مهمترین این فرآیندها أترواسكلروز است. نقش تجمع لیپید و کلسترول در آسیبزایی آترواسکلروز در فصل ۱۰ مورد بحث قرار مي گيرد.

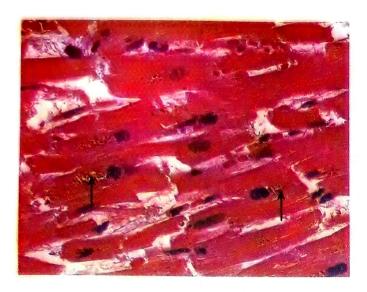
پروتئینها. تجمع قابل مشاهده پروتئینها نسبت به تجمع ليبيدها كمتر شايع هستند. اين تجمعات ممكن است به علت مواجه شدن سلول با مقادیر زیاد پروتئین یا تولید مقادیر زیاد پروتئین توسط خود سلول ایجاد شوند. برای مثال در کلیه، مقادير ناچيز البومين كه به صورت طبيعي از طريق گلومرولها فیلتره می شود توسط فرآیند پینوسیتوز (قطرهخواری) در لولههای پیچیده نزدیک بازجذب میگردد. در اختلالاتی که نشت پروتئین از خلال فیلتر گلومرولی افزایش می یابد (مانند سندرم نفروتیک)، بهطور متناسب با آن بازجذب پروتئینها نیز افزایش مییابد. تجمع این وزیکولهای حاوی پروتئین باعث ایجاد قطرات هیالن داخل سیتوپلاسمی میشوند که در نمای بافتشناسی صورتیرنگ دیده میشوند. این فرآیند برگشتپذیر است و در صورتی که پروتئین اوری متوقف شود این قطرات پروتئینی متابولیزه و ناپدید می شوند. مثال دیگر، تجمع قابل توجه ایمونوگلوبولینهای جدیداً تولید شده در شبکه أندوپلاسمیک دانه دار (RER) در بعضی پلاسما سل ها می باشد که باعث ایجاد اجسامی گرد و ائوزینوفیل به نام اجسام راسل ا می گردد. سایر مثال های تجمع پروتئینی در بخش های دیگر این كتاب مورد بحث قرار مى گيرند (بهطور مثال "هيالين الكلي" در کبد در فصل ۱۶؛کلافههای نوروفیبریلاری در نورونها در فصل .(22

گلیکوژن. در اختلالات متابولیسم گلوکز یا گلیکوژن تجمع بیش از حد گلیکوژن در سلول مشاهده میشود. مثالی شایسته از متابولیسم غیرطبیعی گلوکز، دیابت قندی کنترل نشده است که باعث ایجاد تجمعات گلیکوژنی در اپلی تلیوم لولههای کلیوی، سلولهای عضلانی قلب و سلولهای بتای جزایر لانگرهانس می گردد. همچنین در گروهی از بیماری ها که از لحاظ ژنتیکی ارتباط نزدیکی با هم دارند و مجموعاً بیماریهای ذخیرهای گلیکوژن ایا گلیکوژنوزیسها نامیده می شوند، گلیکوژن درون سلولها تجمع مي يابد (فصل ٧).

رنگدانهها. رنگدانهها موادی رنگی هستند که میتوانند برونزاد باشند و از خارج وارد بـدن شـوند (مـثل كـربن) و يـا درونزاد باشند و در داخل بدن تولید شوند (نظیر لیپوفوشین، ملانین و برخی مشتقات هموگلوبین).

شایعترین رنگدانه برونزاد، کربن است که یک آلوده کننده هوای مناطق شهری در سرتاسر دنیاست. هنگامی که این ذرات استنشاق مىشوند توسط ماكروفاژهاى ألوئولى فاگوسيت می شوند و از طریق مجاری لنفاوی به غدد لنفاوی تراكئوبرونشيال ناحيهاي انتقال مي يابند. تجمعات اين رنگ دانه ها به طور واضح غدد لنفاوی و پارانشیم ریه را سیاه می کند (آنتراکوز"). (فصل ۱۳).

- لیبوفوشین ایا «رنگدانه فرسایش در اثر کار کردن»، یک ماده به رنگ قهوهای مایل به زرد و غیرمحلول است که به صورت گرانول های داخل سلولی در بافتهای مختلف (به خصوص قلب، کبد و مغز) به عنوان جزیی از فرآیند پیری یا آتروفي تجمع مي يابد. لييوفوشين نشان دهنده تركيباتي از چربی و پروتئین است که در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدهای اشباع نشده چندظرفیتی غشاهای داخل سلولی توسط ریشههای آزاد تولید شدهاند. این مواد باعث آسیب سلولی نمی شوند، امّا نشانگر آسیب سلولی ناشی از ریشههای آزاد در گذشته هستند. اگر این رنگدانه قهوهای (شکل ۲۵-۲) به مقدار زیاد وجود داشته باشد به بافت ظاهری میدهد که اصطلاحاً به أن آتروفي قهوه اي مي گويند.
- ملانین کی رنگدانه درونزاد به رنگ قهوه ای متمایل به سیاه است که توسط ملانوسیتهای موجود در اپیدرم تولید می شود و به عنوان یک سپر در برابر تشعشع آسیبرسان فراينفش (UV) عمل مي كند. اگرچه ملانوسيتها تنها منبع تولید ملانین هستند، سلولهای کراتینوسیت غشای پایه مجاور ملانوسیتها در پوست نیز می توانند این رنگدانه را در خود تجمع دهند (مثلاً در ککمک 4) یا ممکن است این رنگدانه در ماکروفاژهای درم تجمع یابد.



شکل ۲-۲۵ گرانولهای لیپوفوشین در یک سلول عضلانی قلب. (رسوبات با ييكان نشان داده شدهاند).

هموسیدرین ۷ یک رنگدانه گرانولار مشتق از هموگلوبولین به رنگ زرد طلایی تا قهوهای میباشد و در بافتها هنگامی تجمع می یابد که زیادی آهن به طور موضعی یا سیستمیک وجود داشته باشد. آهن بهطور طبیعی همراه با پروتئین آپوفریتین ۸ به شکل میسلهای فریتین در داخل سلولها ذخیره می گردد. رنگدانه هموسیدرین نشان دهنده مقادیر زیاد این تجمعات میسلهای فریتین است که به راحتی توسط میکروسکوپ نوری و الکترونی مشاهده می شوند. آهن را با واکنش شیمی ـ بافتی آبی پروس بهطور واضح مي توان شناسايي کرد (شکل ۲۶-۲). اگر چه معمولاً وجود رنگدانه هموسیدرین پاتولوژیک است اما وجود مقادیر کم هموسیدرین در سلولهای تکهستهای فاگوسیتکننده مغز استخوان، کبد و طحال که در این مکانها تخریب گلبولهای قرمز به میزان وسیع انجام می شود، طبیعی است. تجمع بیش از حد هموسیدرین که هموسیدروز انام دارد و تجمع گسترده تر آهن در هموکروماتوز ارشی ۱۰ در فصل ۱۶ مورد بحث واقع می شوند.

^{1 -} glycogen storage disease

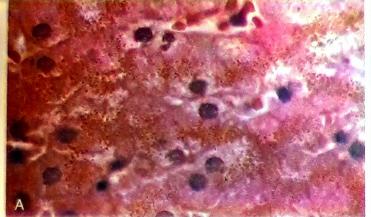
³⁻ anthracosis 2- glycogenoses

⁵⁻ melanin 4- lipofuscin

⁷⁻ hemosiderin 6- freckles

⁹⁻ hemosiderosis 8- apoferritin

¹⁰⁻ hereditary hemochromatosis





شکل ۲۰–۲۷ گرانولهای هموسیدرین در سلولهای کبد. (A) مقطع رنگ آمیزی شده با H&E ، رنگدانه های گرانولر ظریف به رنگ طلایی ما<mark>یل به</mark> قهوهای را نشان می دهد. (B) رسوبات آهن با یک فرآیند رنگ آمیزی اختصاصی به نام واکنش آبی پروس نشان داده شدهاند.

آهكى شدن پاتولوژيک

آهکی شدن پاتولوژیک فرآیندی شایع در انواع مختلفی از بیماریها است. این اصطلاح نشاندهنده رسوب غیرطبیعی نمکهای کلسیم همراه با مقادیر اندک آهن، منیزیوم و سایر املاح است. کلسیفیکاسیون پاتولوژیک به دو طریق اتفاق می افتد.

آهکی شدن دیستروفیک. در این حالت متابولیسم کلسیم طبیعی است اما کلسیم در بافتهای آسیب دیده یامرده مانند نواحی نکروزه از هر نوعی رسوب میکند. ایجاد این حالت در آترومهای مربوط به مراحل پیشرفته آترواسکلروز اجتناب ناپذیر است (فصل ۱۰). اگر چه ممکن است این حالت صرفاً یافتهای اتفاقی بوده و شاهدی بر وجود آسیب قبلی سلولی باشد، اما این پدیده خود می تواند منجر به اختلال کارکرد عضو شود. برای مثال، این پدیده به طور شایع در دریچه قلبی آسیب دیده یا دچار فرآیند پیری، روی می دهد و خود باعث اختلال کارکرد شدید دریچه می گردد. آهکی شدن دیستروفیک دریچه آئورت یک عامل مهم تنگی دریچه آئورت در افراد سالمند به شمار می آید (فصل تنگی دریچه آئورت در افراد سالمند به شمار می آید (فصل

کلسیفیکاسیون دیستروفیک با رسوب خارجسلولی کلسیم فسفات بلوری در وزیکولهای غشادار مشتق از سلولهای آسیبدیده، یا با رسوب درونسلولی کلسیم در میتوکندریهای سلولهای در حال مرگ آغاز میشود. احتمال میرود کلسیم خارجسلولی به علت میل ترکیبیاش با فسفولیپیدهای غشا در وزیکولها تغلیظ میشود؛ درحالی

که فسفات به علت عملکرد فسفاتازهای متصل به غشا تجمع می یابد. بلورها سپس به یکدیگر می پیوندند و رسوبات بزرگ تری را شکل می دهند.

آهکی شدن متاستاتیک. هرگاه هیپرکلسمی وجود داشته باشد در بافتهای طبیعی می تواند آهکی شدن متاستاتیک روی دهد. علل عمدهٔ هیپرکلسمی عبارتند از: (۱) افزایش ترشح هورمون پاراتیرویید و یا تولید پروتئین مرتبط با این هورمون به وسیله سایر تومورهای بدخیم؛ (۲) تخریب استخوان به دلیل اثرات ناشی تومورهای بدخیم؛ (۲) تخریب استخوان به دلیل اثرات ناشی از تسریع سوختوساز (مثل بیماری پاژه)، بی حرکتی، یا تومورها (افزایش کاتابولیسم استخوان به دلیل میلوم مولتیپل، لوسمی، یا متاستازهای استخوانی منتشر)؛ (۳) اختلالات مربوط به ویتامین ماز جمله مسمومیت با ویتامین ما و سارکوییدوزیس (که در آن ماکروفاژها یک پیشساز ویتامین می را فعال میکنند)؛ و (۴) نارسایی کلیوی، که در آن ویتامین میشود.

ريختشناسي

صرف نظر از محل ایجاد این پدیده، با چشم غیرمسلح نمکهای کلسیم به صورت گرانولها (دانهها) یا تودههای سفید و ظریف دیده میشوند که غالباً به صورت ذرات شینمانند در لمس احساس میشوند. کلسیفیکاسیون دیستروفیک معمولاً در نواحی نکروز پنیری در توبرکولوز (سل) مشاهده میشود. گاهی یک غده لنفاوی دچار سل تماماً به یک سنگ رادیواپک مبدل میشود. از لحاظ

Telegram: >>> @khu_medical

بافتشناسی، آهکی شدن به صورت رسوبات بازوفیل داخل و /یا خارجسلولی مشاهده میشود. در بعضی موارد ممکن است در کانون آهکیشدن استخوان نابهجا تشکیل گردد.

آهکی شدن متاستاتیک ممکن است به طور منتشر در تمام بدن رخ دهد، اما به طور عمده بافتهای بینابینی عروق خونی، کلیه ها، ریه ها و مخاط معده را درگیر می سازد. نظر میکهای کلسیمی تشکیل شده در این پدیده از نظر مور فولوژیک مشابه نمکهای کلسیمی درگیر در آهکی شدن دیستروفیک هستند. اگرچه رسوبات کلسیمی معمولاً باعث اختلال کارکرد بالینی نمی شوند، اما گاهی گرفتاری وسیع ریوی ممکن است ایجاد اشکالات تنفسی (همچنین تغییرات قابل توجه در عکس قفسه سینه) نماید. وجود رسوبات به مقدار زیاد در کلیه (نفروکلسینوز) نیز گاهی منجر به آسیب کلیوی می شود.

ا خلاصه

رسوبات (تجمعات) داخلسلولی غَیر طبیعی و آهکی شدنها

- رسوب غیرطبیعی مواد در سلولها و بافتها نتیجه افزایش ورود یا اختلال در انتقال یا کاتابولیسم مواد است.
 - رسوب چربیها
- تغییر چربی: تجمع تریگلیسیریدهای آزاد در سلولها به دلیل افزایش ورود یا اختلال در انتقال (اغلب به دلیل اختلال در ساخت پروتئینهای مسئول انتقال)؛ تظاهرات آسیب سلولی قابل برگشت.
- رسوب کلسترول: نتیجه اختلال در کاتابولیسم و افزایش ورود؛ در ما کروفاژها و سلولهای ماهیچه صاف جدار عروق در فرآیند آترواسکلروزیس.
- رسوب پروتئینها: بازجذب پروتئینها در توبولهای
 کلیه: ایمونوگلوبولینها در پلاسما سلها.
- و رسوب گلیکوژن: در ما کروفاژهای بیماران دچار نقایص آنــزیمهای لیــزوزوم که وظیفه تـجزیه گـلیکوژن را برعهده دارند (بیماریهای ذخیره گلیکوژن).
- و رسوب رنگدانهها: بهطور مشخص رنگدانههای

غیرقابل هضم نظیر کربن، لیپوفوشین (محصول تجزیه پراکسیداسیون لیپید)، آهن (معمولاً ناشی از اضافه بار، نظیر هموسیدروزیس).

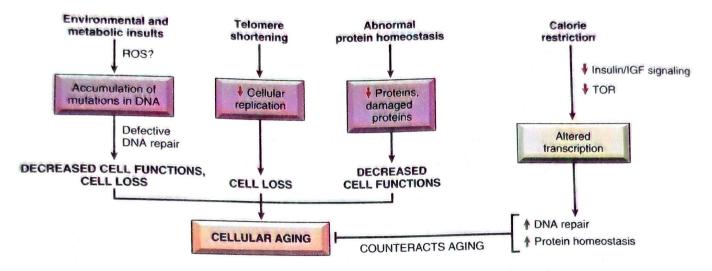
- آهکی شدنهای پاتولوژیک
- آهکی شدن دیستروفیک: رسوب کلسیم در محلهای آسیب سلولی و نکروز.
- آهکی شدن متاستاتیک: رسوب کلسیم در بافتهای طبیعی، در نتیجه هیپرکلسمی (معمولاً ثانویه به افزایش هورمون پاراتیرویید).

پیری سلول

علت پیرشدن موجودات، پیرشدن سلولهای بدن است. با وجود اینکه معمولاً تأثیرات پیری بر روی ظاهر افراد مورد توجه قرار می گیرد، پیری عواقب متعددی بر روی سلامتی بر جای می گذارد چرا که سن یکی از قوی ترین فاکتورهای خطر مستقل برای ابتلا به بسیاری از بیماریهای مزمن نظیر سرطان، بیماری از ایماری ایسکمیک قلبی می باشد. به نظر می رسد یکی از جالب ترین اکتشافات در زمینه پیری سلول این باشد که پیری صرفاً "تمام شدن سوخت سلولها" نمی باشد، بلکه توسط تعداد محدودی از ژنها و مسیرهای پیامرسانی که طی تکامل از مخمر می پستانداران حفظ شده اند، تنظیم می گردد.

پیری سلول نتیجه کاهش پیشرونده در توانایی عملکردی و طول عمر سلولها است. چندین اختلال مسئول فرآیند پیری سلولی میباشند (شکل ۲۷–۲):

- تجمع جهشها در DNA. طیفی از آسیبهای متابولیک در طی زمان می توانند منجر به آسیب DNAی هستهای و میتوکندریایی شوند. ROS ایجاد شده توسط سموم و پرتوتابی به آسیب DNAی مرتبط با پیرشدن منجر می شود. اگرچه اکثر موارد این آسیب توسط آنزیمهای مسئول ترمیم DNA ترمیم میگردد، برخی از آسیبها باقی مانده و با افزایش عمر سلول در آن تجمع می یابند، به خصوص اگر مکانیسمهای ترمیمی در طی زمان بی کفایت شوند. تجمع جهشها در DNAی هستهای و میتوکندریایی شوند. تجمع جهشها در DNAی هستهای و میتوکندریایی در نهایت فعالیت عملکردی و بقای سلولها را تحت تأثیر قرار می دهد.
- کاهش تکثیر سلول. تمام سلولهای طبیعی (به جز سلولهای بنیادی) از قدرت تکثیر محدودی برخوردار هستند، و بعد اژ تعداد مشخصی تقسیم سلولی، سلول در یک حالت غیرقابل

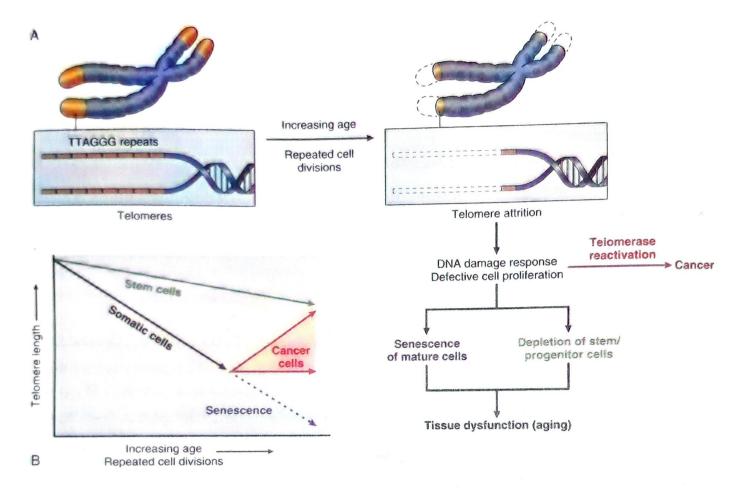


شعکل ۲۷-۷ سازوکارهایی که سبب پیری سلولی شده و با آن مقابله میکنند. آسیب DNA، پیری ناشی از همانندسازی، و پروتئینهای کاهشریافته و بدچینخورده، بهترین سازوکارهای توصیفشده برای پیری سلولی هستند. برخی استرسهای محیطی، مانند محدودیت کالری، ازطریق فعالسازی مسیرهای پیامرسانی مختلف و عوامل رونویسی با پیری مقابله میکنند. IGF، عامل رشد شبهانسولین؛ ROS، گونههای واکنشگر اکسیژن؛ TOR، هدفرایامایسین.

تقسیم متوقف میگردد که به آن سالخوردگی تکشری میگویند. فرآیند پیری با افزایش پیشرونده در پیرشدن فرآیند تکثیر همراه است. سلولهای کودکان نسبت به سلولهای افراد مسن از قدرت تکثیر بیشتری برخوردار هستند. برعکس، نیمه عمر سلولهای بیماران مبتلا به سندرم ورنر که یک بیماری نادر همراه با پیری زودرس می باشد در محیط آزمایشگاهی در حد قابل توجهی کاهش یافته است.

مکانیسم پیر شدن فرآیند تکثیر شامل تکثیر ناقص و کوتاه شدن پیشرونده تلومرها است که در نهایت منجر به توقف چرخه سلولی میگردد. تلومرها توالیهای کوتاه و تکراری DNA هستند که در انتهای خطی کروموزومها قرار داشته و از نظر اطمینان از تکثیر کامل انتهاهای کروموزوم و حفاظت از انتهاهای کروموزوم در مقابل به هم چسبیدن و تخریب اهمیت دارند. DNAی تلومری به پروتئینهایی نیز متصل است که آن را میپوشانند و مانع از فعال شدن یک باسخ آسیب DNA میشوند. هنگامی که سلولهای پیکری پاسخ آسیب DNA میشوند. هنگامی که سلولهای پیکری تکثیر مییابند، بخش کوچکی از تلومر تکثیر نمیشود و در تنیجه تلومرها به صورت پیشروندهای کوتاه میشوند. با کوتاهتر شدن تلومرها، انتهاهای کروموزومها محافظت نشده و به صورت للومرها، انتهاهای کروموزومها محافظت نشده و به صورت للومرها، انتهاهای کروموزومها به طور طبیعی و به صورت ایکلئوتید با واسطه آنزیمی به نام تلومراز خوسط اضافه شدن نوکلئوتید با واسطه آنزیمی به نام تلومراز

حفظ مى گردد. تلومراز يک كپملكس RNA- پروتئين تخصص یافته است که از RNA خود به عنوان یک الگو برای اضافه کردن نوکلئوتیدها به انتهاهای کروموزومها استفاده می کند. تلومراز در سلولهای زایا فعال بوده و از فعالیت آنها در سلولهای بنیادی کاسته شده و معمولاً در اکثر بافتهای پیکری فاقد فعالیت هستند (شکل ۲۸–۲). بنابراین، با افزایش عمر سلولهای پیکری، تلومراز سلول کوتاهتر شده و از چرخه سلولی خارج می شوند در نتیجه تولید سلول جدید به منظور جایگزینی سلولهای آسیبدیده متوقف می گردد. برعکس، آنزیم تلومراز در سلولهای سرطانی نامیرا مجدداً فعال شده و طول تلومر در این سلولها کوتاه نمی شود و به سلولها اجازه می دهد به شکل نامحدودی تکثیر شوند. در این مورد در فصل ۶ به طور مفصل بحث شده است. کوتاه شدن تلومر ممکن است ظرفیت باززایی سلولهای بنیادی را نیز کاهش دهد و به این ترتیب در پیرشدن سلولی بیشتر مشارکت کند. عليرغم اين مشاهدات، هنوز ارتباط بين فعاليت تـلومراز و طول تلومر با پیری و سرطان بهطور کامل مشخص نشده است. اختلالات حفظ تلومر در بسیاری از بیماریها دیده شدهاند ازجلمه در آنمی آپلاستیک و سایر سیتوپنیها (که احتمال میرود بهدلیل نارسایی در سلولهای بنیادی خونساز ایجاد میشوند)، سفید شدن زودهنگام مو،



شعکل ۲۰-۲۸ نقش تلومرها و تلومراز در پیری ناشی از همانندسازی سلولها. (A) مکانیسمها و نتایج فرسایش تلومر. تقسیم سلولی مکور همراه با پیرشدن سلول موجب کوتاه شدن پیشرونده تلومرها می شود و به این ترتیب سالخوردگی و کاهش ذخایر سلولهای بنیادی را آغاز می کند. (B) فرسایش تلومر خصوصیت سلولهای پیکری است. سلولهای بنیادی تلومرشان را حفظ می کنند و بنابراین ظرفیت بیشتری برای طی کردن چرخههای همانندسازی دارند. سلولهای سرطانی به تناوب تلومراز را فعال می کنند و لذا قادرند تلومرها را حفظ کنند.

اختلالات رنگدانهای پوست و ناخن و سایر بیماریها. این اختلالات گاهی اوقات تحتعنوان «تلومروپاتیها» شناخته می شوند.

- اختلال هومئوستاز پروتئین. با گذشت زمان سلولها به دلیل افزایش بازگردش و کاهش ساخته شدن پروتئینها، ناشی از کاهش ترجمه پروتئینها و اختلال عملکرد چاپرونها (که سبب چینخوردن صحیح پروتئینها میشوند)، پروتئازومها (که پروتئینهای بد چینخورده را از بین میبرند)، توانایی حفظ هومئوستاز را از دست میدهند. کاهش پروتئین درون سلولی میتواند اثرات متعددی بر روی بقا، همانندسازی و اعمال سلولها بر جای بگذارد. علاوه بر این، تجمع پروتئینهای بد چینخورده موجب بدتر شدن افت پروتئینهای عملکردی و آغاز آپوپتوز میشود.
- توجه زیادی به پیدا کردن مسیرهای پیامرسانی که با فرآیند پیری مبارزه میکنند شده است. این توجه تـنها بـه دلیـل

پتانسیل درمانی این مسیرها نمیباشد (جستجو برای اکسیر جوانی")، بلکه مشخص شدن این مسیرها می تواند به ما در درک مکانیسمهای مسبب پیری کمک کند. نشان داده شده است که محدودیت کالری روند پیرشدن را کند و طول عمر را افزایش می دهد؛ این یافته در تمام گونههای مورد آزمایش از مگسها گرفته تا موشها دیده شده است. امروزه این احتمال مطرح شده است که محدودیت کالری مسیرهای پیامرسانی ای که بر پیرشدن تأثیر می گذارند را دستخوش تغییر می کند (شکل ۲۷-۲). در میان تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با محدودیت کالری که در مقابله با فرآیند پیری نقش مرتبط با محدودیت کالری که در مقابله با فرآیند پیری نقش عامل رشد شبهانسولین اشاره کرد که شبکهای از کینازها و عامل رشد شبهانسولین اشاره کرد که شبکهای از کینازها و عوامل رونویسی پایین دست را شامل می شود. کاهش عوامل رونویسی پایین دست را شامل می شود. کاهش متابولیسم و احتمالاً کاهش خطاهای همانندسازی DNA

ترميم بهتر DNA و بهبود وضعبت هومئوستاز پروتئيني می شود. محدودیت کالری همچنین به بهبود ایمنی نیز کمک میکند. تمام این موارد روند پیری را مهار میکنند.

التهاب بایدار. وقتی یک نفر سالخورده می شود، تحمع سلولها، لیپیدها، و سایر مواد درونزاد آسیبدیده ممکن است مسير التهابي را فعال كند (فصل ۵) كه اين امر منحر به یک التهاب خفیف پایدار می گردد. التهاب به نوبه خود موجب بروز بیماریهایی مزمن مانند آترواسکلروز و دبایت نوع ۲ می شود. سیتوکین های تولیدشده در حین واکنش های التهابي، خودشان ممكن است تغييرات سلولي را القا كنند و روند پیرشدن را بدتر کنند؛ اختلالات متابولیک مزمن ممکن است فرآیند پیری را تسهیل نمایند.

مشاهدات بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دادهاند که فعالیت فیزیکی، و همان طور که پیش از این اشاره شد، محدودیت کالری فرآیند پیری را کند می کنند؛ در حالی که استرسها احتمالاً از طريق افزايش توليد گلوكوكورتبكوئيدها موجب تسهیل روند پیری میشوند. متأسفانه مکانیسمهای زمینهای دقیق این اثرات هنوز شناخته نشده است و همحنان همه در مقابل تاختوتاز سن، آسیبیذیر باقی ماندهایم.

خلاصه

پیری سلول

- ناشی از ترکیب تجمع آسیبهای متعدد و پیشرونده سلولي ازجمله:
 - تجمع آسیب و جهشهای DNA.
- سالخوردگی تکثیری: ظرفیت کاهش یافته سلولها برای تقسیم ثانویه به کوتاه شدن پیشرونده انتهاهای كروموزومي (تلومرها).
- هومئوستاز پروتئینی ناقص: ازدست دادن پروتئینهای طبيعي و تجمع پروتئينهاي بد چينخورده.
- روند پیرشدن به وسیله بیماریهای مزمن، بهخصوص آن بیماریهایی که با التهاب طول کشیده همراه هستند، و توسط استرس بدتر میشود و با محدودیت انرژی و ورزش سرعتش کند میشود.

لديهي است كه اشكال مختلف اختلالات سلولي و تطابقهای سلولی که در این فصل ذکر شدند طیف وسیعی را از تطابق در اندازه، رشد و عملکرد سلول گرفته تا انواع آسیبهای حاد قابل برگشت و غیرقابل برگشت سلولی و مرگ برنامهریزی

شده سلول توسط آپوپتوز شامل می شوند. در سرتاسر این کتاب در مورد تمام این تغییرات صحبت شده است زیرا تمام آسیبهای اعضا و نهایتاً تمام بیماریهای بالینی ناشی از اختلال در عملکرد و ساختمان سلول میباشند.

0411

مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

Calado RT, Young NS: Telomere diseases, N Engl J Med 361:2353, 2009. [An excellent review of the basic biology of telomeres, and how their abnormalities may contribute to cancer, aging, and other diseases.]

Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambl F, et al: The BCL-2 family reunion, Mol Cell 37:299, 2010. [A review of the biochemistry and biology of the BCL-2 family of apoptosis-regulating proteins.]

Choi AMK, Ryter S, Levine B: Autophagy in human health and disease, N Engl] Med 368:7, 2013. [An excellent discussion of the mechanisms and significance of autophagy.]

Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, et al: Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities, Nat Rev Drug Discov, 15:348, 2016. [A review of newly discovered pathways of cell death and possible therapeutic interventions.]

Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, et al: Calcium in cell injury and death, Ann Rev Pathol 1:405, 2006. [A review of the links between calcium and cell injury.]

Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly, Annu Rev Physiol 65:45, 2003. [Excellent discussion of the mechanisms of muscle hypertrophy, using the heart as the paradigm.]

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death, N Engl J Med 361:1570, 2009. [Excellent review of the major pathways of cell death (necrosis, apoptosis, and autophagy-associated death), and their clinical implications and therapeutic targeting.]

Kenyon CJ: The genetics of ageing, Nature 464:504, 2010. [An excellent review of the genes that influence aging, based on human genetic symdromes and studies with mutant model organisms.]

Lambeth JD, Neish AS: Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited, Ann Rev Pathol Mech Dis 9:47, 2014. [A discussion of reactive oxygen species and their roles in physiology and cell injury.]

Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al: The hallmarks of aging, Cell 153:1194, 2013. [A landmark review that suggests nine hallmarks of aging and directions for future research.]

Marquez FC, Volovik Y, Cohen E: The roles of cellular and organismal aging in the development of late-onset maladies, Ann Rev Pathol Mech Dis 10:1, 2015. [A review of the many ways by which cellular aging contributes to the development of chronic diseases.]

McKinnell IW, Rudnicki MA: Molecular mechanisms of muscle atrophy, Cell 119:907, 2004. [Discussion of the mechanisms of cellular

Nathan C, Cunningham-Bussel A: Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species, Nat Rev Immunol 13:349, 2013. [An excellent modern review of the production, catabolism, targets, and actions of reactive oxygen species, and their roles in inflammation.]

Newgard CB, Sharpless NE: Coming of age: molecular drivers of aging and therapeutic opportunities, J Clin Invest 3:946, 2013. [A summary of key molecular pathways in aging.]

Oakes SA, Papa FR: The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology, Ann Rev Pathol Mech Dis 10:173, 2015. [An up-todate review of the unfolded protein response and the pathogenic importance of cell injury caused by misfolded proteins.]

Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype, Nat Rev Mol Cell Biol 3:187, 2002. [Review of metaplasia and the roles of stem cells and

genetic reprogramming.] Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al: Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death path-

ways, Nat Rev Mol Cell Biol 15:135, 2014. [A current review of various forms of programmed non-apoptotic pathways of cell death.]

التهاب و ترميم

Telegram:>>>@khu_medical

رئوس مطالب فصل

مر<mark>وری بر الت</mark>هاب: تعاریف و جنبههای عمومی، ۹۱

علل التهاب، ٩٤

شناسایی میکروبها و سلولهای آسیبدیده، ۹۶

التهاب حاد، ۹۶

واکنش عروق خونی در التهاب حاد، ۹۳ فراخوانی لکوسیت به جایگاههای

التهاب، ۹۸

واسطههای التهاب، ۱۱۰

آمینهای و از و اکتیو: هیستامین و سروتونین، ۱۱۱ متابولیتهای اسید آراشیدونیک، ۱۱۱ میتوکینها، ۱۱۴ میستوکینها و کموکینها، ۱۱۴ میستم کمپلمان، ۱۱۷ مسیستم کمپلمان، ۱۱۷ مسایر و اسطههای التهاب، ۱۱۹ الگوهای ریختشناسی التهاب حاد، ۱۲۱ التهاب سروزی، ۱۲۱ التهاب فیبرینی، ۱۲۱ التهاب چرکی (عفونی)، آبسه، ۱۲۲ زخمها (اولسرها)، ۱۲۲ نتایج التهاب حاد، ۱۲۲ نتایج التهاب حاد، ۱۲۲ نتایج التهاب حاد، ۱۲۲

التهاب مزمن، ۱۲۳ علل التهاب مزمن، ۱۲۴ جنبههای ریختشناسی، ۱۲۵ سلولها و واسطههای التهاب مزمن، ۱۳۵ اثرات سیستمیک التهاب، ۱۳۳ ترمیم بافت، ۱۳۳ مروری برترمیم بافت، ۱۳۴ باززایی سلول و بافت، ۱۳۴ ترمیم با اسکارگذاری (بافت جوشگاهی)، ۱۳۷ عوامل مخل ترمیم بافتی، ۱۴۱ نمونههای بالینی التیام غیرطبیعی زخم و تشکیل بافت جوشگاهی (اسکار)، ۱۴۲

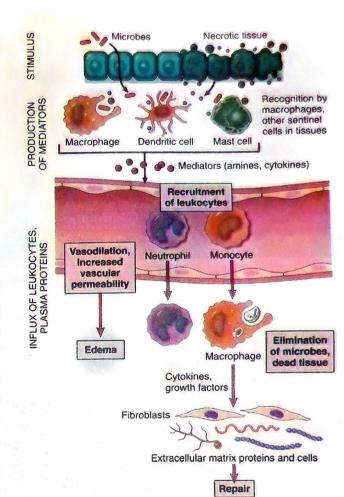
مروری بر التهاب: تعاریف و جنبههای عمومی

التهاب پاسخی از جانب بافتهای رگدار نسبت به عفونتها و آسیب بافتی است که مولکولها و سلولهای دفاعی میزبان را از جریان خون به محلهایی میآورد که در آنجا برای حذف مواد آسیبرسان به آنها احتیاج است. علی رغم برداشت شایع پزشکی و عامیانه که التهاب یک واکنش مضر است، التهاب در حقیقت یک پاسخ حفاظتی است که برای بقا ضروری میباشد. التهاب به میزبان کمک میکند تا هم از دست علت اولیه آسیب سلول (نظیر میکروبها و سموم) و هم از نتایج چنین آسیبی (مثلاً رنظیر میکروبها و سموم) و هم از نتایج چنین آسیبی (مثلاً سلولها و بافتهای نکروزه) رهایی یابد. واسطههای این دفاع عبارتند از: لکوسیتهای فاگوسیتیک، آنتیبادیها (پادتنها) و

پروتئینهای کمپلمان (شکل ۱-۳). بیشتر اینها به طور طبیعی در خون گردش می کنند و از [بافتها] جدا نگه داشته می شوند و به همین دلیل نمی توانند به بافتهای سالم آسیب برسانند اما می توانند در هر جایی از بدن به سرعت فراخوانده شوند. برخی از سلولهای دخیل در پاسخهای التهابی در بافتها ساکن هستند و در آنجا نقش نگهبانانی را ایفا می کنند که به دیده بانی تهدیدها می پردازند. فرآیند التهاب لکوسیتها و پروتئینها را به مهاجمین خارجی (مثل میکروبها) و بافتهای آسیب دیده یا نکروزه می رسانند و موجب فعال شدن فراخوانی سلولها و مولکولها می شوند؛ سپس این سلولها و مولکولها برای حذف مواد مضر یا ناخواسته وارد عمل می شوند. بدون التهاب عفونتها بدون یا ناخواسته وارد عمل می شوند. بدون التهاب عفونتها بدون کنترل باقی می مانند، زخمها هرگز بهبود نمی یابند و بافتهای کنترل باقی می مانند، زخمها هرگز بهبود نمی یابند و بافتهای آسیب دیده ممکن است به شکل زخمهای چرکین پایدار باقی بهانند.

کانال تلگرام Telegram : >>> @khu_medical





شمکل ۱-۳ توالی وقایع در یک واکنش التهابی. ماکروفاژها و سایر سلولهای موجود در بافتها میگروبها و سلولهای آسیبدیده را شناسایی کرده و واسطههایی را آزاد میکنند که این واسطهها آغاز واکنشهای عروقی و سلولی التهاب هستند. فراخوانی پروتئینهای پلاسمایی از خون نشان داده نشده است.

واکنش ال<mark>تها</mark>بی معمول طی مجموعهای از گامهای پیدرپی تکامل مییابد:

- ماده مهاجم که در بافتهای خارج عروقی جای گرفته است، توسط سلولها و مولکولهای میزبان شناسایی میشود.
- لکوسیتها و پروتئینهای پلاسمایی از جریان خون به سمت محل قرارگیری ماده مهاجم فراخوانده می شوند.
- لکوسیتها و پروتئینها فعال میشوند و برای تخریب و حذف ماده مهاجم با هم همکاری میکنند.
 - واکنش کنترل می شود و پایان می یابد.
 - بافت آسیبدیده ترمیم می شود.

التهاب ممکن است بر دو نوع باشد، حاد و مزمن (جدول ۲-۱). پاسخ سریع ابتدایی به عفونتها و بافت آسیبدیده،

	های التهاب حاد و مزم	جدول ۱-۳ ویژگو
مزمن	عاد	ويژگى
آهسته: چندین روز	سريع: طي چند دقيقه	شروع
And the second	تا چند ساعت	
مونوسیتها/ماکروفاژها	عمدتاً نوتروفيلها	ان_فیلتراسیون
و لنفوسيتها		سلولی
ممكن است شديد و	معمولاً خفيف و	أسيب بافتي،
پیشرونده باشد	خودمحدودشونده	فيبروز
خفیف	برجسته	نشانههای موضعی
		و سیستمیک

التهاب حاد الميده مي شود. التهاب حاد معمولاً طي دقايق يا ساعتها تكامل مي يابد و مدت زمان كوتاهي مثلاً براى چند ساعتها تكامل مي يابد و مدت زمان كوتاهي مثلاً براى چند ساعت يا چند روز ادامه پيدا مي كند. شاخصههاى اصلى آن عبارتند از: خروج مايع و پروتئينهاى پلاسما (ادم) و مهاجرت لكــوسيتها و اغــلب نــوتروفيلها (كـه لكـوسيتهاى پلاي مورفونوكلئر نيز ناميده مي شوند). زماني كه التهاب حاد به سركوب مي شود و آسيب باقي مانده ترميم مي شود. اما در صورتي كه پاسخ ابتدايي نتواند محرك را پاكسازي كند، واكنش به سمت نوع طول كشيده التهاب كه التهاب مزمن آنام دارد، پيش مي رود. همان طور كه در ادامه اين فصل شرح خواهيم داد، مي رود. همان طور كه در ادامه اين فصل شرح خواهيم داد، التهاب مزمن ممكن است به دنبال التهاب حاد به وجود بيايد و يا اينكه خودبه خود ايجاد شود. مدت زمان التهاب مزمن طولاني تر است و با تخريب بافتي بيش تر، حضور لنفوسيتها و ماكروفاژها، است و با تخريب بافتي بيش تر، حضور لنفوسيتها و ماكروفاژها، تكثير عروق خوني، و فيبروز همراه است.

التهاب به دنبال واسطههای شیمیایی که توسط سلولهای میزبان در پاسخ به محرک آسیبرسان تولید می شوند، رخ می دهد. هنگامی که میکروبی وارد بافت می شود یا به بافت آسیبی می رسد، حضور عفونت یا آسیب بافتی توسط سلولهای ساکن ازجمله ماکروفاژها، سلولهای دندریتیک، ماست سلها، و سایر سلولها حس می شود. این سلولها مولکولهایی (سیتوکینها و سایر واسطهها) را ترشح می کنند که سبب تحریک و تنظیم پاسخ التهابی متعاقب می شوند. واسطههای التهابی همچنین از پروتئینهای پلاسما که نسبت به میکروبها یا محصولات پروتئینهای پلاسما که نسبت به میکروبها یا محصولات سلولهای نکروتیک واکنش نشان می دهند، تولید می شوند. برخی از این واسطهها خروج پلاسما [از عروق] و فراخوانی برخی از این واسطهها خروج پلاسما [از عروق] و فراخوانی لکوسیتهای در گردش به سمت محل حضور عامل مهاجم را به پیش می برند. واسطهها همچنین لکوسیتهای فراخوانده شده را

2- chronic inflammation

1 - acute inflammation

فعال می کنند و توانایی آنها در تخریب و پاکسازی عامل مهاجم را بهبود می بخشند. درک نقش واسطه های شیمیایی از این جهت مهم است که بیش تر داروهای ضد التهاب واسطه های خاصی را هدف می گیرند. ما در ادامه با جزئیات بیش تری به بحث پیرامون واسطه های التهاب خواهیم پرداخت؛ پس از آنکه مراحل اصلی واکنش های التهابی را مرور کردیم.

تظاهرات بیرونی التهاب که اغلب علائم اصلی التهاب نامیده می شوند عبار تند از: گرما (calor در لاتین)، قرمزی (rubor)، تورم (dolor)، درد (dolor)، و از دست دادن کارکرد (functio leasa). چهار علامت اول بیش از ۲۰۰۰ سال پیش توسط یک واژه شناس رومی به نام Celsus، نویسنده کتاب معروف De واژه شناس رومی به نام علامت پنجم در قرن نوزدهم توسط رودولف ویرشو که «پدر پاتولوژی نوین» نام گرفته است، افزوده شد. این تظاهرات درنتیجه تغییرات عروقی و فراخوانی و فعال سازی لکوسیتها که در ادامه مورد بحث قرار می گیرند، ایجاد می شوند.

اگرچه معمولاً التهاب نقشی حفاظتی دارد اما، در برخی مواقع واکنش التهابی به علت یک بیماری بدل می شود و آسیبی که ایجاد میکند به جنبه غالبش تبدیل میگردد. به عنوان نمونه، واکنشهای التهابی نسبت به عفونتها اغلب با آسیب بافتی موضعی و علائم و نشانههای مرتبط آن (مثل درد و نارسایی عملکردی) همراه هستند. درهرحال به طور معمول این نتایج مضر خودمحدودشونده هستند و با پایان التهاب برطرف می شوند و از خود آسیب دائمی برجای نمی گذارند یا آسیب اندکی بر جای می گذارند. در مقابل، بیماریهای بسیاری وجود دارند که در آنها واکنش التهابی از مسیر خارج شده است (مثلاً در بیماریهای خودایمنی علیه بافتهای خودی واکنش می دهد)، بر ضد مواد خودایمنی علیه بافتهای خودی واکنش می دهد)، بر ضد مواد می کند (مثلاً در آلرژیها)، یا به شکلی پیشرونده طولانی می شود (مثلاً در عفونتهایی که درمقابل ریشه کنی مقاومت می کنند).

واکنشهای التهابی زمینه ساز بیماری های مرزمن شایعی هستند ازجمله آرتریت روماتوئید، آترواسکلروز، فیبروز ریه، و نیز واکنشهای ازدیاد حساسیت تهدیدکننده حیات نسبت به نیش حشـرات، داروها، و سـموم (جـدول ۲–۳). بـه هـمین دلیـل داروخانه های ما مملو از داروهای ضد التهابی است که در شرایط ایده آل عواقب مضر التهاب را کنترل می کنند و بر اثرات سودمند آن تأثیری نمی گذارند. در حقیقت التهاب ممکن است در طیفی از بیماری ها شرکت داشته باشد که در بر گیرنده بیماری های اولیه متابولیک، دژنراتیو، یا اختلالات ژنتیکی می باشد، همانند دیابت نوع ۲، بیماری آلزایمر، و سرطان. علاوه بر این ممکن است داروهای ضد التهاب اثری گسترده تر از آنچه اشاره شد داشته داروهای ضد التهاب اثری گسترده تر از آنچه اشاره شد داشته

باشند. برای شناخت نتایج مضر و وسیعالطیف التهاب می توانی از عبارت عامیانه «قاتل خاموش» بهره جست.

نه تنها التهاب بیش از حد، بلکه نقص التهاب نیز مسئول بیماریهایی جدی است. التهاب بسیار ضعیف که معمولاً با افزایش حساسیت نسبت به عفونتها بروز می بابد، اغلب به دلیل تعداد کاهش یافته لکوسیتها در نتیجه جایگزینی مغز استخوان به وسیله سرطانها و سرکوب مغز استخوان توسط درمانهای ضد سرطان و رد پیوند ایجاد می شود. به یاد بیاورید که لکوسیتها (سلولهای پاسخ التهابی) از پیش سازهای موجود در مغز استخوان منشأ می گیرند و به همین دلیل هر اختلالی در عملکرد مغز استخوان موجب کاهش تولید لکوسیتهای بالغ می گردد. اختلالات ژنتیکی ارثی عملکرد لکوسیت، اختلالاتی نادر هستند اما اطلاعات ارزشمندی پیرامون مکانیسمهای پاسخ لکوسیتی در اختیار ما می گذارند. این شرایط در فصل ۵ در مبحث بیماریهای نقص ایمنی تشریح خواهند شد.

همزمان با حذف عامل مهاجم، التهاب پایان می پذیرد. واکنش التهابی به دلیل شکسته شدن و ازبین رفتن واسطهها و نیمه عمر کوتاه لکوسیتها در بافتها، برطرف می شود. به علاوه مکانیسمهای ضد التهابی نیز فعال می شوند و پاسخ التهابی را کنترل می کنند و مانع وارد شدن آسیب بیش تر به میزبان

جدول ۲-۳ اختلالات ایجاد شده توسط واکنشهای التهابی

سلولها و مولکولهای دخیل در
اسيب
نوتروفيلها
ائوزینوفیلها؛ آنتیبادیهای IgE
أنتى بادى ها و كمپلمان؛ نـوتروفي <mark>ل ها و</mark>
مونوسيتها
سيتوكين ها
لنفوسيتها، ماكروفاژها؛ أنتى بادىها؟
ائوزینوفیلها؛ آنتیبا <mark>دیهای IgE</mark>
ماكروفاژها؛ لنفوسيتها
ماكروفاژها؛ فيبروبلاستها
ائو آن س لند ائو

التهابی در آنها نقش چشمگیری در ایجاد آسیب بافتی بازی می کند.

برخی مانند آسم هم می توانند همراه التهاب حاد باشند و هم به صورت

یک بیماری مزمن با دورههای مکرر تشدید حاد تظاهر یابند. این

بیماریها و پاتوژنز آنها در فصلهای مربوط به خـود مـورد بـحث قـرار

میگیرند.

می شوند. پس از آنکه التهاب به هدف خود برای حذف عامل مهاجم دست پیدا کرد، به سمت فرآیند ترمیم بافت حرکت می کند. ترمیم شامل مجموعهای از وقایع است که بافت آسیبدیده را التيام مى بخشند. در اين فرأيند بافت أسيب ديده از طريق باززایی ٔ سلولهای زندهمانده جایگزین می شود و نقایص باقی مانده نیز با بافت همبند (اسکار یا جوشگاهی) پر می شوند. این فصل به تشریح علل و محرکهای التهاب میپردازد و

سپس به توالی وقایع، واسطهها، و الگوهای ریختشناسی التهاب حاد خواهد پرداخت. این بحث با بررسی التهاب مزمن، و سپس فرآیند ترمیم بافت، ادامه خواهد یافت.

علل التهاب

واكنشهاي التهابي ممكن است به وسيله طيفي از محركها آغاز شوند:

عفونتها (باکتریایی، ویروسی، قارچی، انگلی) و سموم میکروبی ازجمله شایع ترین و مهم ترین علل التهاب از نظر طبی هستند. پاتوژنهای عفونی گوناگون پاسخهای التهابی مختلفی را موجب می شوند، از یک التهاب حاد خفیف که آسیبی ایجاد نمی کند آسیب اندکی بر جای می گذارند و با موفقیت عفونت را ریشه کن می کند گرفته تا واکنشهای سیستمیک شدیدی که می توانند کشنده باشند یا واکنشهای مزمن طولکشیدهای که موجب آسیب بافتی گسترده می شوند. الگوی ریخت شناسی پاسخ می تواند در شناسایی اتیولوژی (سببشناسی) آن سودمند باشد (در ادامه این فصل توضیح داده می شود).

نكروز بافتى صرف نظر از علت ايجادكننده مرك سلول، التهاب را برمي انگيزد؛ علت نكروز مي تواند ايسكمي (كاهش جریان خون، علت انفارکتوس میوکارد)، تروما، و آسیب فیزیکی و شیمیایی (مثل آسیب حرارتی در سوختگیها یا سرمازدگیها؛ پرتوتابی؛ تماس با برخی مواد شیمیایی موجود در محیط) باشد. چندین مولکول که از سلولهای نکروتیک رها می شوند به عنوان آغازگرهای التهاب شناخته شدهاند؛ برخی از اینها در ادامه شرح داده میشوند.

اجسام خارجی (باریکه چوب، چرک، نخ بخیه) یا به خودی خود موجب برانگیخته شدن التهاب می شوند و یا به دلیل وارد آوردن آسیب تروماتیک به بافت و یا حمل میکروبها. حتی برخی مواد درونزاد نیز در صورتی که به مقدار فراوان در بافتها تهنشین شوند می توانند موجب بروز التهابی بالقوه مضر بشوند؛ ازجمله چنین موادی می توان به بلورهای

اورات (در بیماری نقرس)، و بلورهای کلسترول (در آترواسكلروز) اشاره كرد.

واکنشهای ایمنی (که واکنشهای ازدیاد حساسیت نیز نامیده میشوند) واکنشهایی هستند که در آنها سیستم ایمنی که بهطور طبیعی از بدن محافظت میکند، به بافتهای خود فرد آسیب وارد میکند. پاسخهای ایمنی آسیبرسان ممکن است به طور مستقیم بر ضد آنتی ژنهای خودی عمل کنند و موجب بروز بیماریهای خود ایمنی بشوند و یا ممکن است واکنشهایی نامناسب در مقابل مواد موجود در محیط (مثلاً در آلرژیها)، یا در مقابل میکروبها باشند. التهاب علت اصلی آسیب بافتی در این بیماریها است (فصل ۵). از أنجایی که محرکهای پاسخ التهابی در بیماریهای خودایمنی و آلرژیک (آنتیژنهای خودی و محیطی) قابل حذف شدن نیستند، این واکنشها تمایل دارند پایدار باقی بمانند و درمان کامل أنها با دشواری روبهرو است؛ این بيماريها با التهاب مزمن همراه هستند و از علت مهم بیماریزایی و مرگومیر به حساب می آیند.

شیناسایی میکروپها و سلولهای آسسديده

گام نخست در پاسخهای التهابی شناسایی میکروبها و سلولهای نکروتیک توسط گیرندههای سلولی و پروتئینهای در گردش است. سلولها و گیرندههای شناسایی کننده مهاجمین برای سازگاری موجودات زنده پرسلولی نسبت به حضور میکروبها در محیط تکامل یافتهاند و پاسخهایی که توسط این سلولها و گیرندهها آغاز میشوند برای ادامه حیات این موجودات ضروری

• گیرندههای سلولی میکروبها. فاگوسیتها، سلولهای دندریتیک (سلولهایی در اپی تلیوم و تمام بافتها که وظیفه شان به دام انداختن میکروبها است)، و بسیاری دیگر از سلولها گیرندههایی را بیان میکنند که حضور پاتوژنهای عفونی را تشخیص میدهند. بهترین نمونه شناخته شده از این گیرندهها به خانواده گیرندههای شبه TLRs) ^۲Toll) تعلق دارد؛ علت این نامگذاری، عضو اصلی این خانواده یعنی Toll است که ژنی کشف شده در دروزوفیلا میباشد (فصل ۵). TLRها در غشاهای پلاسمایی و اندوزومها قرار گرفتهاند و لذا قادرند میکروبهای خارجسلولی یا بلعیده شده را شناسایی کنند.

²⁻ Toll-Like receptors

سایر حسگرهای میکروبی در سیتوپلاسم سلولها حضور دارند. TLRها موتیفهایی را شناسایی میکنند که در بین بسیاری از میکروبها مشترک هستند و اغلب الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) نامیده میشوند. شناسایی میکروبها به وسیله این گیرندهها موجب تحریک تولید و بیان تعدادی از پروتئینهای ترشحی و غشایی تولید و بیان تعدادی از پروتئینهای ترشحی و غشایی میشود. این پروتئینها عبارتند از: سیتوکینهایی که التهاب را القا میکنند، سیتوکینهای ضد ویروسی (اینترفرونها)، و سیتوکینها و پروتئینهای غشایی که فعالسازی لنفوسیتها و حتی پاسخهای ایمنی قوی تری را به پیش میرانند. در فصل ۵ در هنگام بحث پیرامون ایمنی ذاتی (دفاع اولیه در مقابل عفونتها) به بررسی مجدد TLRها با جزئیات بیشتری خواهیم پرداخت.

حسگرهای آسیب سلول. تمامی سلولها گیرندههایی سیتوزولی دارند که مولکولهایی را شناسایی میکنند که این مولکولها در نتیجه اسیب سلولی آزاد می شوند یا تغییر می یابند و به همین خاطر الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) نامیده می شوند. این مولکول ها عبارتند از: اسید اوریک (محصول شکسته شدن DNA)، ATP (از میتوکندریهای آسیبدیده رها میشود)، کاهش غلظت درون سلولی یتاسیم (بازتاب کننده ازدست رفتن یون ها به دلیل آسیب غشای پلاسمایی)، DNA (هنگامی که به داخل سیتوپلاسم رها می شود و دیگر به طور طبیعی در هسته محصور نیست)، و بسیاری دیگر از مولکولها. گیرندهها یک كمپلكس سيتوزولي چندپروتئيني به نام اينفلامازوم را فعال می کنند که تولید سیتوکین اینترلوکین ۱- (IL-1) را القا می کند. 1- π لکوسیتها را فرا می خواند و به این ترتیب موجب پدید آمدن التهاب می شود (در ادامه بحث شده است). جهشهای کسب عملکرد 7 در گیرندههای سیتوزولی علت بیماریهای نادری همچون سندرمهای خودالتهابی هستند که با التهاب خودبهخودی مشخص میشوند؛ آنتاگونیستهای 1-IL درمانهایی مؤثر برای این اختلالات هستند. اینفلامازوم در واکنشهای التهابی نسبت به بلورهای اورات (علت نقرس)، بلورهای کلسترول (در آترواسکلروز)، لیپیدها (در سندرم متابولیک و دیابت مرتبط با چاقی)، و رسوبهای آمیلوئید در مغز (در بیماری آلزایمر) نیز دخیل میباشد. این بیماریها در فصول مربوطه توضیح داده خواهند شد.

پروتئینهای در گردش. چندین پروتئین پلاسمایی میکروبها را شیناسایی میکنند و برای نابودی میکروبهای منتقله از راه خون و تحریک التهاب در

جایگاههای بافتی عفونت، اقدام میکنند. سیستم کمپلمان در مقابل میکروبها واکنش نشان میدهد و واسطههای التهاب را تولید میکند (در ادامه بحث خواهد شد). یک پروتئین در گردش به نام لکتین متصلشونده به مانوز^۵، قندهای میکروبی را شناسایی میکند و موجب به پیش بردن بلع میکروبها و فعال سازی سیستم کمپلمان می شود. سایر پروتئینهایی که کالکتین نام دارند نیز به میکروبها متصل می شوند و فاگوسیتوز شدن آنها را به پیش می برند.

خلاصه

جنبه های عمومی و علل التهاب

- التهاب پاسخ سودمند میزبان نسبت به مهاجمین بیگانه و بافتهای نکروتیک است که ممکن است باعث ایجاد آسیب بافتی گردد.
- اجزای اصلی التهاب عبارتند از: واکنش عروقی و یک پاسخ سلولی؛ هر دو مورد توسط واسطههایی فعال می شوند که از پروتئینهای پلاسمایی و سلولهای گوناگون مشتق می شوند.
- مراحل پاسخ التهابی به شکل پنج R قابل به خاطر سپردن هستند: (۱) شناسایی 9 عامل آسیبرسان، (۲) فراخوانی 9 لکوسیتها، (۳) حذف عامل ایجادکننده، (۴) تنظیم $^{\Lambda}$ (کنترل) پاسخ، و (۵) برطرفشدن 9 (ترمیم).
- علل التهاب عبارتند از: عفونتها، نكروز بافتى، اجسام خارجى، تروما، و پاسخهاى ايمنى.
- سلولهای اپی تلیومی، ما کروفاژهای بافتی و سلولهای دنــدریتیک، لکـوسیتها، و سایر انـواع سـلولها و گیرندههایی را بیان می کنند که حضور میکروبها و سلولهای نکروتیک را حس می کنند. پروتئینهای در گردش میکروبهایی که وارد خون شدهاند را شناسایی می کنند.
- نتیجه نهایی التهاب حاد یا حذف محرک سمی و به
 دنبال آن تخفیف واکنش و ترمیم بافت آسیبدیده
 است و یا ایجاد آسیب پایدار و درنتیجه التهاب مزمن.

l- pathogen-associated molecular patterns

damage-associated molecular patterns

³⁻ gain-of-function mutations

⁴⁻ autoinflammatory syndromes

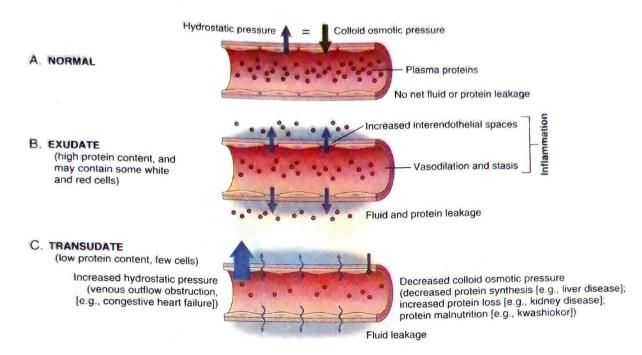
⁵⁻ mannose-binding lectin 6- recognition

⁷⁻ recruitment

⁸⁻ regulation

⁹⁻ resolution

کانال تلگرامی دنیای کتاب Telegram : >>> @khu_medical



تشکیل ترانسودا و اگزودا. (A) فشار هیدرواستاتیک طبیعی (پیکان آبی) در حدود ۳۲ mmHg در انتهای شریانی بستری مویرگی و ۱۲ mmHg در انتهای وریدی آن میباشد؛ متوسط فشار اسمزی کلو ئیدی بافتها تقریباً ۲۵ mmHg است (پیکان سبز)که برابر با فشار متوسط مویرگی است. بنابراین جریان خالص مایع از عرض بستر عروقی تقریباً صفر است. (B) در طی التهاب به دلیل افزایش نفوذپذیری عروقی در نـتیجهٔ انـقباض سلولهای اندوتلیال و به وجود آمدن فضاهایی در بین آنهاکه اجازه عبور به مایعات و پروتئینها میدهند، اگزودا شکل میگیرد. (C) ترانسودا زمانی تشكيل مي شودكه مايع به علت افزايش فشار هيدرواستاتيك ياكاهش فشار اسمزي به خارج از عروق نشت ميكند.

التهاب حاد

التهاب حاد سه جزء اصلی دارد: (۱) اتساع عروق کوچک که منجر به افزایش جریان خون میشود، (۲) افزایش نفوذپذیری مویرگها که به پروتئینهای پلاسمایی و لکوسیتها اجازه میدهد جریان خون را ترک کنند، (۳) مهاجرت لکوسیتها از جریان خون مویرگی، تجمعشان در کانون آسیب و فعالشدنشان برای حـذف عامل مهاجم (شکل ۱–۳). زمانی که فاگوسیتهای ساکن در تمام بافتها با یک عامل آسیبرسان مانند میکروب عفونی یا سلولهای مرده مواجه میشوند، سعی میکنند این عوامل را ریشه کن کنند. در همان زمان فاگوسیتها و سایر سلولهای نگهبان موجود در بافتها حضور مواد بیگانه یا غیرطبیعی را تشخیص میدهند و با آزادسازی مولکولهای محلول واسطه التهاب واكنش نشان مي دهند. برخي از اين واسطه ها بر روي عروق خونی کوچک مجاور عمل کرده و موجب پیش بردن خروج پلاسما و فراخوانی لکوسیتهای در گردش به سمت محل حضور عامل مهاجم مى شوند.

واكنشهاي عروق خوني در التهاب حاد

واکنشهای عروقی التهاب حاد عبارتند از تغییرات جریان خون و نفوذپذیری عروق که هر دو برای به حداکثر رساندن جابهجایی پروتئینهای پلاسما و لکوسیتها به خارج از جریان خون و به سمت محل عفونت یا آسیب طراحی شدهاند. خروج مایع، پروتئینها، و سلولهای خونی از سیستم عروقی و ورودشان به بافتهای بینابینی یا حفرات بدن، اگزود اسیون انام دارد (شکل ۲-۳). اگزود آ عبارت است از مایع خارج عروقی که غلظت پروتئینی بالایی دارد و حاوی بقایای سلولی است. حضور آن نشان دهنده افزایش نفوذپذیری عروق خونی کوچک است که معمولاً در طی التهاب رخ می دهد. در مقابل، ترانسود ۲۱ مایعی با محتوای اندک پروتئینی، محتوای سلولی اندک یا فاقد محتوای سلولی، و چگالی پایین است. ترانسودا اساساً یک مایع اولترافیلتره از پلاسمای خون است که در نتیجه بروز عدم تعادل اوسـموتیک یـا هـیدرواسـتاتیک در عـروق دارای نـفوذپذیری طبیعی، تولید می شود (فصل ۴). ادم ٔ به مایع اضافی موجود در بافت بینابینی یا حفرات سروزی اشاره دارد و می تواند از جنس

1 - exudation

2- exudate

3- transudate

4- edema

اگزودا یا ترانسودا باشد. چرک که یک اگزودای عفونی است، نوعی اگزودای التهابی غنی از لکوسیت (اغلب نوتروفیل)، بقایای سلولهای مرده، و در بسیاری از موارد میکروبها میباشد.

تغییرات در جریان فون و قطر عروق

تغییرات جریان خون و قطر عروق مدت کوتاهی بعد از آسیب آغاز میشوند و شامل این موارد میباشند:

- اتساع عروقی با عمل چندین واسطه القا می شود که مهمترین آنها اثر هیستامین بر روی عضلات صاف عروقی است. اتساع عروقی یکی از زودرس ترین تظاهرات التهاب حاد می باشد و ممکن است پیش از آن یک انقباض عروقی موقت روی دهد. اتساع عروقی ابتدا شریانچهها را درگیر می کند و سپس موجب بازشدن بسترهای مویرگی جدید در ناحیه می شود. نتیجهای که حاصل می شود عبارت است از جریان خون افزایش بافته که علت گرمی و قرمزی (اریتم) موجود در محل التهاب محسوب می شود.
- اتساع عروقی به سرعت با افزایش نفوذپذیری مویرگها همراه با بیرون ریختن مایع غنی از پروتئین (اگزودا) به داخل بافتهای خارج عروقی، ادامه پیدا میکند.
- از دست رفتن مایع و قطر افزایش یافته عروقی منجر به کند شدن جریان خون، تغلیظ گلبولهای قرمز در عروق کوچک، و افزایش چسبندگی (ویسکوزیتی) خون می شود. این تغییرات موجب توقف جریان خون و تورم عروق کوچک (که توسط گلبولهای قرمز با حرکت آهسته مسدود شدهاند) می شوند؛ در بررسی بافت شناسی به صورت احتقان عروقی و در نگاه بیرونی به شکل قرمزی موضعی (اریتم) بافت درگیر مشاهده می شود.
- با پیشرفت توقف جریان خون (استاز)، لکوسیتهای خون و به خصوص نوتروفیلها در امتداد اندوتلیوم عروقی تجمع می یابند. همزمان، سلولهای اندوتلیال توسط واسطههای تولید شده در محلهای عفونت و آسیب بافتی فعال می شوند. سپس لکوسیتها به اندوتلیوم می چسبند و بلافاصله بعد از آن از خلال دیواره عروقی مهاجرت کرده و به بافت بینابینی وارد می شوند؛ توالی این وقایع بعداً شرح داده خواهد شد.

نفوزپزیری عروقی افزایش یافته (نشت عروقی)

چندین مکانیسم مسئول نفوذپذیری عروقی افزایش یافته در التهاب حاد هستند (شکل ۳–۳)، که عبارتند از:

انقباض سلولهای اندوتلیال باعث باز شدن فضاهای بین [سلولهای] اندوتلیال میشوند و شایع ترین مکانیسم نشت

عـروقی است. ایـن انـقباض به دلیل اثر هیستامین، برادی کینین، لکوترینها و سایر واسطههای شیمیایی رخ میدهد. این انقباض به سرعت بعد از مواجهه با این واسطهها (در طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه) رخ میدهد و معمولاً عمر کوتاهی دارد؛ از این رو این فرآیند را پاسخ فوری موقت نیز مینامند تا به این ترتیب آن را از پاسخ تأخیری طول کشیده ۶ که به دنبال آسیب اندوتلیال رخ میدهد، افتراق دهند (در ادامه شـرح داده شـده است). مکانهای اصلی این افزایش سریع نفوذپذیری عـروق، وریـدچههای پس از مویرگی هستند.

- آسیب اندوتلیال در نتیجه نکروز و جدا شدن سلولهای اندوتلیال ایجاد می شود. آسیب مستقیم به اندوتلیوم در آسیبهای شدید همچون سوختگیها یا در اثر عملکرد میکروبها و سموم میکروبی که سلولهای اندوتلیال را هدف می گیرند، رخ می دهد. نوتروفیلهایی که در طی التهاب به اندوتلیوم می چسبند ممکن است به سلولهای اندوتلیال نیز آسیب وارد کنند وبه این ترتیب واکنش را تشدید کنند. در بیشتر موارد بلافاصله بعد از وارد آمدن آسیب، نشت شروع می شود وبرای ساعتها و تا زمانی که عروق آسیب دیده ترومبوزه یا ترمیم شوند، ادامه می یابد.
- افزایش نقل وانتقال مایعات و پروتئینها از خلال سلولهای اندوتلیال، ترانسستوز ۷ نام دارد. این فرایند در نمونههای آزمایشگاهی به تأیید رسیده است و ممکن است در برگیرنده کانالهای درون سلولی باشد که در پاسخ به عوامل معینی هم چون عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) که نشت عروقی را افزایش میدهند. ارتباط آن با نفوزپذیری عروق دیده شده در التهاب حاد در انسان نامشخص است.

اگر چه این مکانیسمهای افزایش نفوذپذیری عروقی به شکل جداگانه شرح داده می شوند، احتمالاً همگی با درجات مختلفی در پاسخ به بیشتر محرکها مشارکت می کنند. به عنوان مثال در مراحل مختلف سوختگی حرارتی، در اثر واکنش اندوتلیال نشت عروقی افزایش می یابد؛ این واکنش به دلیل واسطههای التهابی و آسیب مستقیم یا وابسته به لکوسیت وارده به اندوتلیوم رخ می دهد.

¹⁻ pus 2- vasidilation

³⁻ vasoconstriction 4- erythema

⁵⁻ immidiate transient response

⁶⁻ delayed prolonged response

⁷⁻ transcytosis

هستند؛ لنفانژیت ممکن است همراه با بزرگی دردناک گرههای لنفاوی یا همان لنفادنیت باشد.

خلاصه

واكنشهاى عروقي در التهاب حاد

- اتساع عروق توسط واسطههای شیمیایی نظیر هیستامین (بعداً توضیح داده خواهد شد) ایجاد شده است و علت قرمزی و سکون (استاز) جریان خون در محل التهاب میباشد.
- افزایش نفوذپذیری عروق توسط واسطههایی نظیر هیستامین، کینینها، و سایر واسطههایی که باعث ایجاد شکاف بین سلولهای اندوتلیال میشوند، در اثر آسیب مستقیم یا آسیب با واسطه لکوسیتها، و در اثر افزایش عبور مایع از میان اندوتلیوم ایجاد میشود.
- افزایش نفوذپذیری عروقی به لکوسیتها و پروتئینهای پلاسما، واسطههای دفاعی میزبان، اجازه میدهد به محلهای عفونت یا آسیب بافتی وارد شوند. نشت مایع از عروق خونی (اگزوداسیون) منجر به ادم میشود.
- عروق لنفاوی و گرههای لنفی نیز در التهاب دخیل
 هستند و اغلب دچار قرمزی و تورم میشوند.

فراخوانی لکوسیت به جایگاههای التهاب

لکوسیتهای فراخوانده شده به محلهای التهاب نقش کلیدی در حذف عواصل مهاجم ایفا می کنند. مهم ترین لکوسیتها در واکنشهای التهابی معمول آنهایی هستند که ظرفیت فاگوسیتوز دارند یعنی نوتروفیلها و ماکروفاژها. نوتروفیلها در مغز استخوان تولید می شوند و به سرعت به سمت محلهای التهاب فراخوانده می شوند. ماکروفاژها آهسته تر واکنش نشان می دهند عملکردهای اصلی این نوع سلولها تفاوتهای ظریف ولی مهمی دارند؛ نوتروفیلها برای پایه ریزی پاسخهای سریح و مهمی دارند؛ نوتروفیلها برای پایه ریزی پاسخهای سریح و می برند اما ماکروفاژها با طول عمری بیشتر پاسخهایی طولانی تر می بیدر و آهسته تر را ایجاد می کنند که اغلب بر پایه رونویسی ژن جدیدی استوار است (جدول ۳-۳). در ادامه در مبحث التهاب مزمن، ماکروفاژها با جزئیات بیشتری مورد بحث قرار می گیرند.

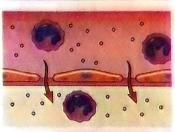
A NORMAL Leukocytes Plasma proteins Endothellium Tissues

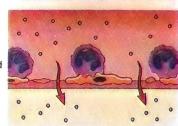
B RETRACTION OF ENDOTHELIAL CELLS

- Induced by histamine, other mediators
- Rapid and short-lived (minutes)

C ENDOTHELIAL INJURY

- Caused by burns, some microbial toxins
- Rapid; may be long-lived (hours to days)





شکل ۳-۳ مکانیسمهای اساسی افزایش نفوذپذیری عروقی در التهاب و خصوصیات و علل زمینهای آنها.

ياسخهاى عروق لنفاوى وكرههاى لنفي

علاوه بر عروق خونی، عروق لنفاوی نیز در التهاب حاد شرکت می کنند. سیستم لنفاوی و گرههای لنفی مایعات خارج عروق را فیلتر و حفاظت می کنند. سیستم لنفاوی مقادیر اندک مایع خارج سلولی که در شرایط طبیعی از مویرگها خارج می شود را تخلیه می کند. در جریان التهاب، برای کمک به تخلیه مایع ادم که به علت نفوذیذیری افزایش یافته عروقی تجمعیافته است، جریان لنف افزایش پیدا می کند. علاوه بر مایع، لکوسیتها، بقایای سلولی و همچنین میکروبها ممکن است به داخل لنف راه پیدا کنند. عروق لنفاوی همانند عروق خونی در جریان واکنشهای التهابي تكثير مي شوند تا بار اضافي را تحمل كنند. عروق لنفاوي ممكن است به طور ثانويه دچار التهاب شود (لنفانژيت)، همان طور که گرههای لنفی تخلیه کننده نیز ممکن است ملتهب شوند (لنفادنیت ۲). گرههای لنفاوی ملتهب اغلب به دلیل افزایش محتوای سلولیشان برزگ میشوند. به مجموعه این تغییرات یاتولوژیک لنفادنیت و اکنشی یا التهابی گفته میشود (فصل ۱۲). وجود خطوط قرمز رنگ در نزدیکی یک زخم پوستی از نظر پزشکان علامتی حاکی از عفونت زخم است. این خطوط در امتداد مجارى لنفاوى ادامه يافته و نشان دهنده بروز لنفانژيت

- 373	ين د و د و د و د و د و د و د و د و د و د	
	نو تروفیلها	ماكروفاژها
منشأ	HSCها در مغز استخوان	• HSC ها در مغز استخوان (در واکنش های التهابی)
		• بسیاری از ماکروفاژهای ساکن بافت: سلولهای
		بنیادی کیسه زرده یا کبد جنینی (ابتدای تکامل)
طول عمر در بافتها	۱ تا ۲ روز	ماكروفاژهاى التهابى: روزها تا هفتهها
		ماكروفاژهاي ساكن بافت: سالها
پاسخ به محرکهای فعالکننده	سریع، کوتاه مدت، اغلب به صورت دگرانولاسیون و	طولانی تر و أهسته تر، اغلب وابسته به رونویسی یک ژن
	فعالیت اَنزیمی	جديد
• گونههای واکنشگر اکسیژن	به سرعت توسط هم گذاری اکسیداز فاگوسیت القا	
	می شود (انفجار تنفسی)	
• نیتریک اکسید	به میزان اندک یا اصلاً	به دنبال فعال سازی رونویسی iNOS القا می شود
• دگرانولاسيون	پاسخ اصلی؛ با بازآرایی اسکلت سلولی القا می شود	
• تولید سیتوکین	به میزان اندک یا اصلاً	فعالیت عملکردی اصلی؛ نیازمند فعال سازی رونویسی
		ژنهای سیتوکین است
• تشكيل NET	به سرعت القا می شود، با بیرون ریختن محتویات	
	هسته	
• ترشح آنزیمهای لیزوزومی	برجسته	اندک
The state of the s		

HSC سلولهای بنیادی خون ساز؛ iNOS؛ نیتریک اکسید سنتاز القاپذیر؛ NET تلههای خارج سلولی نو تروفیل.

این جدول تفاوتهای اساسی بین نوتروفیلها و ماکروفاژها را فهرست کرده است. واکنشهایی که در بالا به صورت خلاصه بیان شدهاند در متن شرح داده شدهاند. توجه داشته باشید که این دو نوع سلول در بسیاری از جنبهها با هم شریک هستند مثلاً در فاگوسیتوز، توانایی مهاجرت از خلال عروق خونی به داخل بافتها، و کموتاکسی.

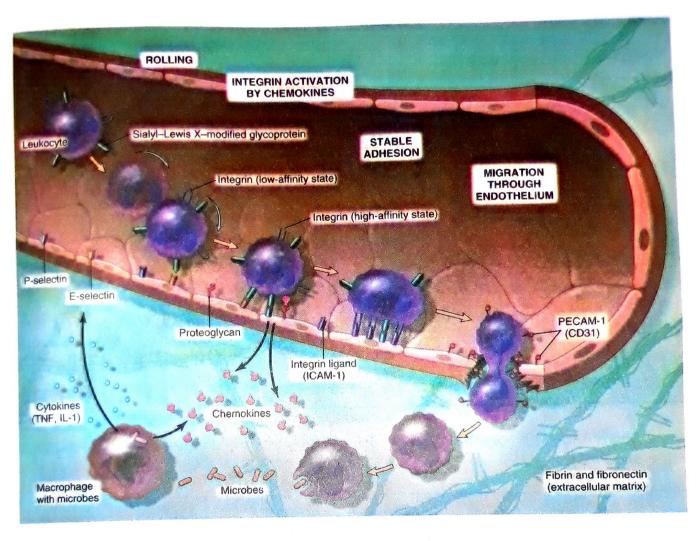
نکروتیک و مواد خارجی را بلعیده و تخریب می کنند. ماکروفاژها همچنین عوامل رشدی را تولید می کنند که به روند ترمیم کمک می کنند. هزینهای در قبال توانایی دفاعی لکوسیتها پرداخت می شود: زمانی که لکوسیتها به شدت فعال می شوند ممکن است باعث ایجاد آسیب بافتی و التهاب طولانی شوند چرا که محصولات لکوسیتها که میکروبها را تخریب می کنند و به "پاکسازی" بافتهای نکروتیک کمک می کنند می توانند به بافتهای طبیعی میزبان "آسیب جانبی" وارد کنند. زمانی که فعال سازی سیستمیک التهاب رخ می دهد، مثلاً زمانی که باکتریها به جریان خون حمله می کنند، پاسخ التهابی سیستمیک به وجود آمده ممکن است حتی کشنده باشد.

مهاجرت لکوسیتها از مجرای رگ به بافتها فرآیندی چند مرحلهای است که توسط مولکولهای چسبندگی و سیتوکینها واسطه گری و کنترل می شود. لکوسیتها به طور طبیعی به سرعت در خون حرکت می کنند و در جریان التهاب باید متوقف شوند و با خارج شدن از رگها به سمت عامل مهاجم یا محل آسیب بافتی بروند. این فرآیند را می توان به چندین مرحله تقسیم بندی کرد: نخست چسبیدن لکوسیتها به اندوتلیوم در محل التهاب، سپس

مهاجرت لکوسیتها از میان دیواره رگ و حرکت سلولها به سمت عامل مهاجم. مولکولهای گوناگونی در هر کدام از این مراحل نقش مهمی ایفا میکنند (شکل ۴–۳).

چسبنرگی لکوسیت ها به انروتلیوم

هنگام که خون مویرگها به داخل وریدچههای پس مویرگی جریان می یابد، سلولهای موجود در گردش خون به علت جریان لایه ای خون به طرف دیواره عروق کشیده می شوند. گلبولهای قرمز که کوچک ترند، نسبت به گلبولهای سفید که بزرگ هستند، سریع تر حرکت می کنند. در نتیجه گلبولهای قرمز به ستون محوری مرکزی محدود می شوند و لکوسیتها به بیرون و به سمت دیواره رگ رانده می شوند، اما جریان خون مانع چسبیدن سلولها به اندوتلیوم می شود. با آهسته شدن جریان خون در اوایل التهاب (استاز)، شرایط همودینامیک تغییر می کند خون در اوایل التهاب (استاز)، شرایط همودینامیک تغییر می کند (کاهش استرس شکافنده دیواره)، و گلبولهای سفید بیشتری در امتداد سطح اندتلیال به موقعیت پیرامونی دست پیدا می کنند. این فرآیند توزیع مجدد لکوسیتها حشیه شینی امیده می شود.



شکل 8 — فرآیند پیچیده مهاجرت لکوسیتها از عروق خونی که در اینجا در مورد نوتروفیلها نشان داده شده است. در ابتدا لکوسیتها غلت خورده و سپس فعال شده و به اندوتلیوم می چسبند، سپس از عرض اندوتلیوم عبور کرده و غشای پایه را سوراخ می کنند و به سمت مواد جاذب شیمیایی که از منبع آسیب رها شده اند مهاجرت می کنند. مولکولهای مختلف در مراحل مختلف این فرآیند نقشهای مختلفی دارند ـ سلکتینها در غلت خوردن؛ که از منبع آسیب رها شده اند مهاجرت می کنند. مولکولهای مختلف در مراحل مختلف این فرآیند نقشهای مختلفی دارند ـ سلکتینها در اتصال محکم؛ کموکاینها (که معمو لاً متصل به پروتئوگلیکانها هستند) در فعال کردن نو تروفیلها جهت افزایش تمایل اتصال به اینتگرین؛ اینتگرین ها در اتصال محکم؛ و CD31(PECAM-1) اینترلوکین 1 اینترلوکین $^{$

لکوسیتها با نزدیک تر شدن به دیواره رگ قادر می شوند تغییرات اندوتلیوم را شناسایی کنند و به آن واکنش نشان دهند. اگر سلولهای اندوتلیال به وسیله سیتوکینها و سایر واسطههایی که به شکل موضعی تولید شدهاند، فعال شده باشند، مولکولهای چسبندگی را بیان می کنند که لکوسیتها به سستی به آنها می چسبند. این سلولها مدام متصل می شوند و جدا می شوند و به این ترتیب شروع به لغزیدن بر سطح اندوتلیومی می شوند و نهایت در می کنند؛ فرآیندی که غلت خوردن انام دارد. در نهایت در می کنند؛ فرآیندی که غلت خوردن انام دارد. در نهایت در می کنند؛ فرآیندی که غلت خوردن انام دارد. در نهایت در نهایت در نهایت در می کنند؛ فرآیندی که غلت خوردن انام دارد. در نهایت در نه در نهایت در نه در نهایت در نه

استراحت میکنند (مشابه سنگ ریزههایی که جریانی از آب از روی آنها عبور میکند ولی آنها را جابهجا نمیکند).

چسبندگی لکوسیتها به سلولهای اندوتلیال با واسطه مولکولهای چسبندگی مکمل موجود بر سطح دو نوع سلول انجام می شود که بیانشان توسط سیتوکینها افزایش پیدا می کند. سیتوکینها در پاسخ به میکروبها و سایر عوامل آسیبرسان از سلولهای موجود در بافتها ترشح می شوند تا اطمینان حاصل

شود لکوسیتها به بافتهایی که این محرکها در آنجا حضور دارند فرا خوانده می شوند. دو خانواده اصلی مولکولهای دخیل در چسبندگی و مهاجرت لکوسیتها عبارتند از سلکتینها و اینتگرینها (جدول * - *). این مولکولها بر روی لکوسیتها و سلولهای اندوتلیال بیان می شوند؛ همان طور که لیگاندهایشان بیان می شوند.

 سلكتينها واسطه برهم كنشهاى ضعيف ابتدايى بين لكوسيتها و اندوتليوم هستند. سلكتينها گيرندههايي هستند که بر روی لکوسیتها و اندوتلیوم بیان میشوند و حاوی یک دومن خارج سلولی میباشند که به قندها متصل می گردد (دلیل نام گذاری بخش لکتین). سه عضو این خانواده عبارتند از: E- سلكتين (نام ديگرش CD62E است) که بر سطح سلولهای اندوتلیومی بیان می شود؛ P-سلكتين (CD62P) كه بر روى پلاكتها و اندوتليوم حضور دارد؛ و L- سلكتين (CD62L) كه بر سطح بيشتر لكوسيتها يافت مى شود. ليگاندهاى مربوط به سلكتينها، اولیگوساکاریدهای دارای اسید سیالیک هستند که به اسكلت گليكوپروتئيني متصل ميباشند. سلكتينهاي اندوتليال در اندوتليوم غير فعال معمولاً در سطح پايين بيان میشوند یا اصلاً بیان نمیشوند؛ بعد از تحریک توسط سیتوکینها و سایر واسطهها، افزایش پیدا میکنند. بنابراین اتصال لكوسيتها به اندوتليوم به شدت به نواحي مبتلا به عفونت یا آسیب بافتی محدود باقی میماند (جایی که واسطهها در آن تولید شدهاند). به عنوان مثال در سلولهای غیر فعال اندوتلیال، P- سلکتین به شکل اولیه در اجسام درون سلولی ویبل ـ پالاد یافت می شوند؛ با این حال پس از گذشت دقایقی از مواجهه با واسطههایی هم چون هیستامین یا ترومبین، P- سلکتین در سطح سلول پخش می شود. به طور مشابه، E سلکتین و لیگاند L سلکتین تنها پس از تحریک توسط 1-IL و عامل نکروز تومور (TNF)، بر روی اندوتلیوم بیان میشوند؛ 1-IL و TNF سیتوکینهایی هستند که بعد از رویارویی با میکروبها و بافتهای مرده توسط ماکروفاژهای بافتی، سلولهای دندریتیک، ماست سلها، و خود سلولهای اندوتلیال تولید می شوند. (این سیتوکینها و سایر سیتوکینها در ادامه با جزئیات بیشتری شرح داده میشوند.) لکوسیتها در نوک میکروویلیهایشان L- سلکتین را بیان میکنند و همچنین لیگاندهای E و P- سلکتین را بیان می دارند که همه اینها به مولکولهای مکمل موجود بر سطح سلولهای اندوتلیال متصل می گردند. اینها برهم کنشهایی با میل ترکیبی پایین هستند که سرعت خاتمهشان بالاست و به سادگی در

اثر جریان خون گسسته می شوند. در نتیجه لکوسیتهای متصل به شکل پی در پی اتصال می یابند و جدا می شوند و به این ترتیب شروع به غلتیدن در امتداد سطح اندوتلیومی می کنند. این برهم کنشهای ضعیف غلتیدن با واسطه سلکتین سرعت لکوسیتها را کند می کنند و به آنها فرصت می دهند تا مولکولهای چسبندگی دیگری را بر سطح اندوتلیوم شناسایی کنند.

محكم چسبيدن لكوسيتها به اندوتليوم با واسطه خانوادهاى از پروتئینهای سطحی لکوسیت به نام اینتگرینها صورت میپذیرد. اینتگرینها گلیکوپروتئینهای دو زنجیرهای تراغشایی هستند که به عنوان واسطه چسبیدن لکوسیتها به اندوتلیوم و چسبیدن سلولهای گوناگون به ماتریکس خارج سلولی عمل می کنند. اینتگرین ها به طور طبیعی بر سطح غشاهای پلاسمایی لکوسیت و با میل ترکیبی پایین بیان می شوند و تا زمانی که کموکینها لکوسیتها را فعال نکردهاند، به لیگاندهای اختصاصی شان متصل نمی شوند. کموکین ها سیتوکین های جاذب شیمیایی هستند که در محلهای التهاب به وسیله سلولهای بسیاری ترشح می شوند و به پروتئوگلیکانهای سلول اندوتلیال متصل می گردند و در سطح اندوتلیالی با غلظت بالایی حضور دارند. زمانی که لکوسیتهای غلتان با کموکینهای نمایان شـده روبـهرو مـی شوند، سـلولها فـعال شـده و اینتگرینهایشان دچار تغییرات صورتبندی شده و با هم مجتمع می گردند، و به این ترتیب به شکل دارای میل ترکیبی بالا تبدیل می شوند. در همان زمان سایر سیتوکین ها و به خصوص ۱-IL و TNF سلولهای اندوتلیال را فعال میکنند تا بیان لیگاندهایشان برای اینتگرینها را افزایش دهند. این لیگاندها عبارتند از: مولکول چسبندگی بین سلولی -۱ (ICAM-1) که به اینتگرینهای آنتیژن مرتبط با عملكرد لكوسيت - ١٦ (LFA-1) (يا همان CD11a CD18) و أنــتى ژن مــاكــروفاژ - ۲۱ (CD11b CD18) (Mac-1) متصل می شود، و مولکول چسبندگی سلول عروقی -۱^۴ (VCAM-1) که به اینتگرین آنتیژن بسیار $^{\circ}$ تأخيری $^{\circ}$ (VLA-4) متصل می شود (جدول ۲–۳). ترکیب بیان لیگاندهای اینتگرین تحت تأثیر سیتوکین بر روی اندوتلیوم و افزایش میل ترکیبی اینتگرینهای روی

¹⁻ intercellular adhesion molecule-1

²⁻ leukocyte function-associated antigen-1

³⁻ macrophage-1 antigen

⁴⁻ vascular cell adhesion molecule-l

⁵⁻ very late antigen-4

حدول ۲-۴ مولکولهای جسندگی اندو تلیال و لکوسیت

		G, 0. 09	03-
ليكاند	توزيع	مولكول	خانواده
سياليل ـ لوئـيس PNAd/X روى CD34 ،GlyCAM-1.	نو تروفیل ها، مونوسیتها	L- سلكتين (CD62L)	سلكتين
MAdCAM-1، و غیره؛ بر روی اندو تلیوم بیان شده است	سلولهای T (بکر* و خاطره مرکزی)		
(HEV)	سلولهای B (بکر*)		
سیالیل ـ لوئیس X (مثل CLA) بر روی گلیکو پروتئینها؛ بر	اندوتليوم فعال شده توسط سيتوكينها	E - سلكتين (CD62E)	
روی نو تروفیلها، مونوسیتها، سلولهای T (مجری **،	(IL-1 TNF)		
خاطره) بیان می شود.			
سیالیل ـ لوئیس X بر روی PSGL-1 و سایر	اندو تليوم فعال شده توسط سيتوكينها	P- سلكتين (CD62P)	
گلیکو پروتئینها؛ در نو تروفیلها، مونوسیتها، سلولهای T	(IL-1 ،TNF)، هیستامین، یا ترومبین؛		
(مجری، خاطره) بیان می شود.			
CD54)ICAM-1)، 2-(CD54)icAM-1)؛ در اندوتليوم بيان	نو تروفیلها، مونوسیتها، سلولهای T	(CD11aCD18)LFA-1	اینتگرین
می شوند (در اندو تلیوم فعال شده افزایش می یابند)	(بکر، مجری، خاطره)		
CD54)ICAM-1)، c(CD54)iCAM-1)؛ در اندوتليوم بيان	مونوسیتها، DCها	(CD11bCD18)MAC-1	
مىشوند (در اندو تليوم فعال شده افزايش مى يابند)			
CD106)VCAM-1)؛ در انـــدو تليوم بــيان مــىشود (در	مونوسیتها، سلولهای T (بکر، مجری،	(CD49aCD29)VLA-4	
اندوتليوم فعال شده افزايش مي يابد)	خاطره)		
MAdCAM-1)، 1-106)VCAM؛ در انـدوتليوم روده و	مونوسیتها، سلولهای T (مجری بکر	(CD49DCD29)α4 <mark>β7</mark>	
بافتهای لنفاوی رودهای بیان میشوند	ساکن روده، خاطره)		
CD31 (برهمکنشهای هومو تیپیک)	سلول های اندو تلیال، لکوسیتها	CD31	Ig

CLA، اَنتیژن پوستی لنفوسیت -۱؛ GlyCAM-1، مولکول چسبندگی سلولی حـامل گـلیکان -۱؛ HEV؛ ونـول فـوقانی انـدوتلیال؛ GLA مـولکول چسبندگی بین سلولی؛ JB ایمونوگلوبولین؛ LL-1، اینترلوکین -۱؛ MAdCAM-1، مولکول چسبندگی چسبندگی مخاطی سـلول -۱؛ PSGL-1، لیگـاند گلیکوپروتئین P- سلکتین -۱، TNF، عامل نکروز تومور؛ VCAM، مولکول چسبندگی سلول عروقی. * naïve؛ **

لکوسیتها منجر به اتصال محکم با واسطه اینتگرین بین لکوسیتها و اندوتلیوم در محل التهاب می شود. غلتیدن لکوسیتها متوقف می شود و اشغال اینتگرینها به وسیله لیگاندهایشان پیامهایی را مخابره می کند که موجب تغییرات اسکلت سلولی می گردد؛ این تغییرات به نوبه خود لکوسیتها را متوقف می کنند و آن را محکم به اندوتلیوم متصل می کنند.

قوی ترین تصدیق کننده اهمیت مولکولهای چسبندگی لکوسیت وجود نقایص ژنتیکی در این مولکولها است که منجر به عفونتهای مکرر باکتریایی در نتیجه چسبندگی معیوب لکوسیت و التهاب ناقص روی میدهد. این نقایص چسبندگی لکوسیت در فصل ۵ شرح داده می شوند.

مهاجرت لکوسیت از میان اندوتلیوم

لکوسیتها پس از متوقف شدن بر سطح اندوتلیوم،با عبور از میان سلولها در محل اتصالات بین سلولی از دیواره رگ عبور

میکنند. این خروج لکوسیتها از رگ، مهاجرت نام دارد و اساساً در وریدچههای پس مویرگی که حداکثر انقباض سلولهای اندوتلیال در آنجا مشاهده میشود، رخ میدهد. کموکینهای تولید شده در بافتهای خارج عروقی با تحریک حرکت لکوسیتها در امتداد یک شیب شیمیایی موجب جابهجایی بیشتر لکوسیتها میشوند (بهطور مختصر شرح داده شد). به علاوه، مولکول چسبندگی پلاکت سلول اندوتلیال ۱۰ (۱-PECAM) مولکول چسبندگی از (CD31 نیز نامیده میشود) که یک مولکول چسبندگی از ابرخانواده ایمونوگلوبولین (Ig) است ودر لکوسیتها و سلولهای اندوتلیومی بیان میشود، واسطه وقایع اتصالی مورد نیاز برای عبور لکوسیتها از اندوتلیوم، احتمالاً با ترشح کلاژنازها غشای پایه را نعور از اندوتلیوم، احتمالاً با ترشح کلاژنازها غشای پایه را سوراخ میکنند و به بافت خارج عروقی وارد میشوند. معمولاً در جریان مهاجرت لکوسیتها دیواره رگ آسیب نمیبیند.

كموتاكسي لكوسيتها

لکوسیتها پس از خروج از جریان خون، طی فرأیندی به نـام

کموتاکسی در بافتها به سمت محل آسیب حرکت میکنند؛ کموتاکسی به صورت حرکت در امتداد یک شیب شیمیایی تعریف می شود. مواد درونزاد و برونزاد هر دو می توانند به عنوان مواد جاذب شیمیایی عمل کنند، از جمله:

- فرآوردههای باکتریایی به خصوص پپتیدهای دارای انتهاهای N- فرمیل متیونین
 - سیتوکینها به خصوص خانواده کموکینها
 - اجزای سیستم کمپلمان به خصوص C5a
- محصولات مسير ليپواكسيژناز در متابوليسم اسيد أراشيدونيك (AA)، به خصوص لكوترين B4 (LTB₄)

این مواد جاذب شیمیایی به وسیله میکروبها و توسط سلولهای میزبان در پاسخ به عفونت و آسیب بافتی و در جریان واكنشهاي التهابي توليد ميشوند. همگي با اتصال به گیرندههای جفت شده با پروتئین G هفت تراغشایی (پروتئین G که هفت بار از عرض غشا عبور می کند) موجود بر سطح لكوسيتها اثر خود را اعمال ميكنند. پيامهايي كه از اين گیرندهها شروع می شوندییامرسانهای ثانویهای را فعال میکنند که آنها نیز موجب پلیمریزه شدن اکتین و درنتیجه افزایش مقادیر آن در لبه پیشروی سلول و تمرکز فیلامانهای میوزین در پشت سلول می شوند. لکوسیت با گسترش فیلوپودیا ٔ حرکت می کند به طوری که فیلوپودیا بقیه سلول را در جهت گسترش خود، به سوی خود میکشد؛ در سمت مشابه چرخهای جلوی ماشین در ماشینی که چرخهای جلوییاش حرکت میکنند و ماشین را به دنبال خود می کشند. نتیجه نهایی، مهاجرت لکوسیت به سمت محرکهای التهابی در مسیر مواد جاذب شیمیاییای است که به طور موضعی تولید شدهاند.

ماهیت لکوسیت ارتشاح یافته بسته به سن پاسخ التهابی و نوع محرک متفاوت است. در بیشتر اشکال التهاب حاد در طی ۶تا ۲۲ ساعت اول نوتروفیلها غلبه دارند و در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعدی رفته رفته مونوسیتهای مشتق از ماکروفاژها جای آنها را میگیرند (شکل ۵-۳). چند دلیل برای برتری اولیه نوتروفیلها مطرح می شود: تعداد نوتروفیلها نسبت به سایر لکوسیتها در جریان خون بیشتر است، سریع تر به کموکینها پاسخ می دهند، و اتصال نوتروفیلها به مولکولهای چسبندگی که به سرعت بر روی سلولهای اندوتلیال ظاهر می شوند (مثل ۹- و عولی سلکتینها) محکم تر است؛ نوتروفیلها در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت دچار آپوپتوز می شوند و ناپدید می گردند. ماکروفاژها نه تنها عمر طولانی تری دارند، بلکه ممکن است در بافتها تکثیر شوند و در واکنشهای التهابی طول کشیده به جمعیت غالب تبدیل شوند. با این حال استثناهایی نیز در این الگوی کلیشهای ارتشاح سلولی

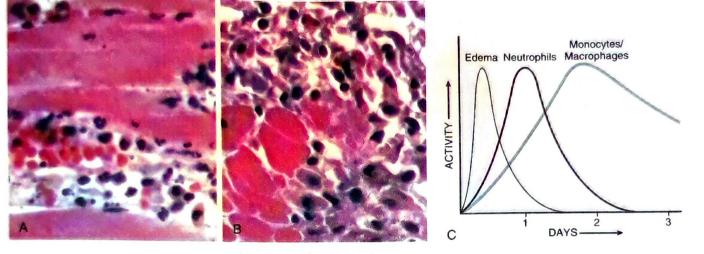
دیده می شوند. در برخی عفونتها (مثلاً در عفونتهای ناشی از باکتری سودوموناس)، نوتروفیلها ارتشاح سلولی غالب برای چندین روز هستند؛ در عفونتهای ویروسی لنفوسیتها ممکن است نخستین سلولهایی باشند که به محل عفونت می رسند؛ در برخی از واکنشهای افزایش حساسیت لنفوسیتها، ماکروفاژها، و پلاسما سلهای فعال شده غالب هستند (با توجه به پاسخ ایمنی)؛ و در واکنشهای آلرژیک ممکن است اثوزینوفیلها غالب باشند.

شناخت مولکولی مهاجرت و فراخوانی لکوسیتها، تعداد زیادی اهداف درمانی بالقوه برای کنترل التهابهای مضر در اختیار ما قرار داده است. مواد بلوککننده TNF (یکی از اصلی ترین سیتوکینهای دخیل در فراخوانی لکوسیتها) یکی از موفق ترین درمانهایی هستند که تاکنون برای بیماریهای التهابی مزمن یافت شدهاند، و آنتاگونسیتهای اینتگرینهای لکوسیتی برای بیماریهای التهابی تأیید شدهاند و در حال بررسی در کارازماییهای بالینی هستند. قابل پیش بینی است که این آنتاگونیستها علاوه بر اینکه اثرات مطلوبی در کنترل التهاب دارند می توانند توانایی بیماران درمان شده در دفاع از خودشان در مقابل میکروبها (که عملکرد فیزیولوژیک پاسخ التهابی است) را به مخاطره بیاندازند.

خلاصه

فراخواني لكوسيتها به محل التهاب

- لکوسیتها از خون به داخل بافت خارج عروقی جایی که پاتوژنهای عفونی یا بافتهای آسیبدیده قرار دارند فراخوانده شده، به محل عفونت یا آسیب بافتی مهاجرت نموده، و برای انجام وظایف خود فعال میشوند.
- فراخوانی لکوسیتها فرایند چند مرحلهای است که شامل چسبیدن سست به اندوتلیوم و غلت خوردن بر روی اندوتلیوم (با واسطه سلکتینها)؛ چسبیدن محکم به اندوتلیوم (با واسطه اینتگرینها)؛ و عبور از فضاهای بین سلولی بین سلولهای اندوتلیوم میباشند.
- سیتوکینهای مختلف سبب تحریک بیان لیگاند سلکتینها و اینتگرین بر روی اندوتلیوم (TNF ،IL-1)، افزایش میل ترکیبی اینتگرینها به لیگاندهای خود (کموکاینها)، و تحریک عبور جهتدار لکوسیتها (و نیز کموکینها) میشوند. بسیاری از این سیتوکینها



شعکل ۵-۳ ماهیت ارتشاح لوکوسیتها در واکنشهای التهابی. عکسهای میکروسکوپی واکنش التهابی را در میوکارد پس از نکروز ایسکمیک (انفارکتوس) نشان میدهند. (A) ارتشاح زودرس (نوتروفیلها) و احتقان عروق خونی. (B) ارتشاح سلولهای تکهستهای در مرحله بعدی. (C) کینتیک تقریبی ادم و ارتشاح سلولی. برای ساده کردن موضوع، ادم به صورت یک پاسخ حاد موقت نشان داده شده است، گرچه امواج ثانویه ادم دیررس و ارتشاح نوتروفیلها نیز ممکن است ایجاد شوند.

توسط ما کروفاژهای بافتی و سایر سلولهایی که به پاتوژنها یا بافتهای آسیب دیده پاسخ میدهند تولید میشوند.

 نوتروفیلها در مراحل اولیه التهاب، سلولهای اصلی هستند ولی بعداً توسط مونوسیتها و ما کروفاژها جایگزین میشوند.

فاگوسیتوز و پاکسازی عوامل مهاجم

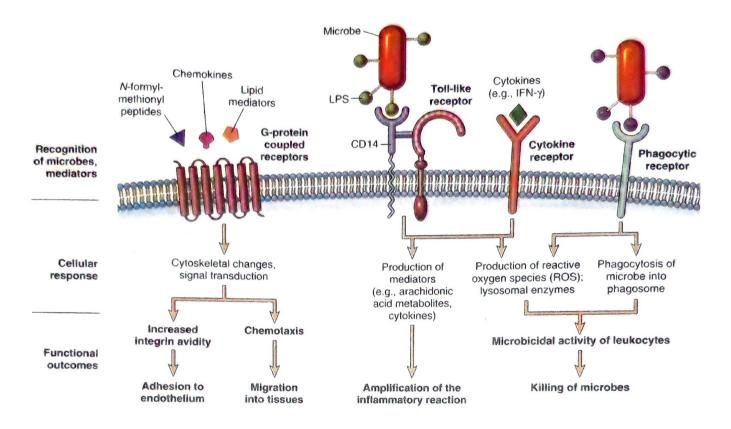
شناسایی میکروبها یا سلولهای مرده موجب القای چندین پاسخ در لکوسیت نامیده می شوند (شکل ۶–۳). پس از فراخوانده شدن لکوسیتها (به ویژه نوتروفیلها و مونوسیتها) به محل عفونت یا آسیب بافتی، برای انجام وظایف شان باید فعال شوند. این امر کاملاً منطقی به نظر می رسد زیرا هنگامی که ما از مدافعین بدنمان میخواهیم پیوسته در بدن گشت زنی کنند،بی فایده است که آنها را در سطح بالایی از هوشیاری نگه داریم و پیش از آن که نیاز باشد انرژی مصرف کنیم. پاسخهای عملکرد که برای تخریب میکروبها و سایر مهاجمین فوق العاده مهم می باشند عبارتند از فاگوسیتوز و کشتن داخل سلولی. پاسخهای متعدد دیگری نیز به کارکردهای کشتن داخل سلولی. پاسخهای متعدد دیگری نیز به کارکردهای دفاعی التهاب کمک می کنند و ممکن است در بروز نتایج دفاعی التهاب کمک می کنند و ممکن است در بروز نتایج

فاكوسيتوز

فاگوسیتوز از سه مرحله پی در پی تشکیل می شود: (۱) شناسایی و اتصال به ذرهای که قرار است توسط لکوسیت بلع شود؛ (۲) بلع [ذره] و به دنبال آن تشکیل واکوئل فاگوسیتی؛ و (۳) کشتن یا تخریب مواد بلع شده (شکل ۷-۳). این مراحل به دنبال فعال شدن فاگوسیتها به وسیله میکروبها، بقایای نکروتیک، و واسطههای گوناگون آغاز می شوند.

شناسایی به وسیله گیرندههای فاگوسیتی. گیرندههای مانوز، گیرندههای رفتگر، و گیرندههای ایسونین های مختلف به میکروبها متصل می شوند و آنها را می بلعند. گیرنده مانوز ماکروفاژ یک لکتین است که به ریشههای انتهایی مانوز و فوکوز گلیکوپروتئینها و گلیکولیپیدها متصل می شود. این قندها معمولاً بخشی از مولکولهای موجود در دیواره سلولی میکروبها هستند، در حالی که گلیکوپروتئینها و گلیکولیپیدهای میکروبها هستند، بنابراین گیرنده مانوز میکروبها را ستیل شناسایی میکند نه سلولهای میزبان را. گیرندههای رفتگر آبه شناسایی میکند نه سلولهای میزبان را. گیرندههای رفتگر آبه ذرات لیپوپروتئین با غلظت اندک (LDL) و نیز طیفی از میکروبها متصل می شوند و آنها را می بلعند. هنگامی که میکروبها به وسیله پروتئینهای خاصی (ایسونینها) که میکروبها برایشان گیرندههایی با میل ترکیبی بالا دارند فاگوسیتها برایشان گیرندههایی با میل ترکیبی بالا دارند

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام



شیکل ۶-۳ فعالسازی لکوسیتها. دستجات مختلف گیرندههای سطح لکوسیتها می توانیند محرکهای مختلف را شیناسایی کنند. تحریک گیرندهها پاسخهایی ایجاد میکنند که وظایف مختلف لکوسیتها را میانجی گری میکنند. در این شکل تنها برخی گیرندهها نمایش داده شدهاند (برای جزئیات به متن مراجعه کنید). LPS در ابتدا به پروتئین متصل شونده به LPS در گردش (که در این شکل نمایش داده نشده است) متصل می شود. ۲-ساتر فرون گاما؛ LPS کم لیوپلی ساکارید.

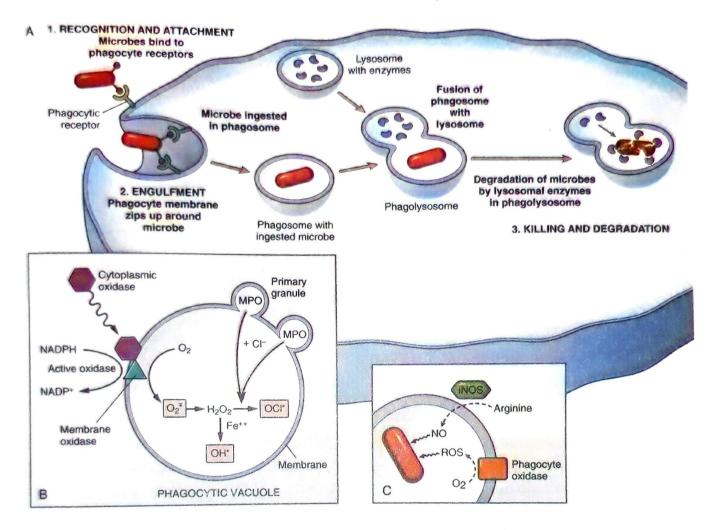
اپسونیزه (پوشیده) می شوند، کارایی فاگوسیتوز به شدت افزایش می یابد. آنتی بادی های ایمونوگلوبولین G (IgG)، محصول تجزیه فعال سازی کمپلمان، و برخی لکتین های پلاسمایی به خصوص لکتین متصل شونده به مانوز که همگی توسط گیرنده های اختصاصی روی لکوسیت ها شناسایی می شوند، از جمله اپسونین های اصلی به حساب می آیند.

بلع. پس از اتصال یک ذره به گیرندههای فاگوسیتی، زوائدی سیتوپلاسمی (پاهای کاذب) پیرامونش را در بر می گیرند و غشای پلاسمایی جمع می شود تا یک وزیکول سیتوزولی (فاگوزوم) تشکیل دهد که ذره را احاطه کرده است. سپس فاگوزوم با لیزوزوم ادغام می شود و به این ترتیب محتویات لیزوزمی به داخل فاگوزوم رها می شوند (شکل ۷-۳). در طی این فرآیند ممکن است فاگوسیت برخی محتویات گرانول را به داخل فضای برون سلولی رها کند وبه این ترتیب به سلول های طبیعی فضای برون سلولی رها کند وبه این ترتیب به سلول های طبیعی

تفریب درون سلولی میکروبها و بقایای به جامانده

کشتن میکروبها و تخریب مواد بلغ شده توسط گونههای واکنشگر نیتروژن (ROS نام دیگرش ترکیبات حد واسط واکنشگر اکسیژن است)، گونههای واکنشگر نیتروژن که اغلب از نیتریک اکسید (NO) مشتق میشوند، و آنزیمهای لیزوزومی صورت میگیرد (شکل ۲–۳). این مرحله گام نهایی در حذف و پاکسازی عوامل عفونی و سلولهای نکروتیک به حساب میآید. کشتن و تجزیه کردن میکروبها و پاکسازی بقایای سلولهای مرده زمانی در نوتروفیلها و ماکروفاژها به خوبی انجام میشود که این سلولها فعال شده باشند. تمام این مکانیسمهای کشتن به طور طبیعی در محدوده لیزوزمها رخ میدهند و مواد فاگوسیتوز شده به آن جا منتقل میشوند. بنابراین مواد بالقوه مضر از سیتوپلاسم و هسته سلول جدا نگه داشته میشوند تا از وارد آمدن آسیب به سلول فاگوسیتکننده در حین انجام عملکرد طبیعیاش حلوگیری شود.

Telegram : >>> @khu_medical السبشناس بایه کانال تلگرام



شعکل ۷-۳ فاگوسیتوز و تخریب درون سلولی میکروبها. (A) فاگوسیتوز یک ذره (مانند باکتری) شامل این مراحل است: اتصال به گیرندههای موجود بر سطح غشای لکوسیت، بلع، و ادغام واکوئلهای فاگوسیتی با لیزوزومها. این فرآیند با تخریب ذرات درون فاگولیزوزومها به وسیله آنزیمهای لیزوزومی وگونههای واکنشگر اکسیژن و نیتروژن ادامه پیدا میکند. (B) در فاگوسیتهای فعال شده،اجزای سیتو پلاسمی آنزیم فاگوسیت اکسیداز در غشای فاگوزوم به هم میپیوندند تا شکل فعال آنزیم را ایجاد کنند؛ این آنزیم تبدیل اکسیژن به سوپراکسید (O_2) و O_2 راکاتالیز میکند. آنزیم میلوپراکسیداز موجود در گرانولهای نوتروفیلها، O_2 را به هیپو کلریت تبدیل میکند. (C) گونههای واکنشگر اکسیژن (ROS) و اکسید نیتریک میلوپراکسیداز موجود در گرانول به داخل بافتهای خارج (NO) که میکروبکش هستند، میکروبهای بلعیده شده را میکشند. در جریان فاگوسیتوز، ممکن است محتویات گرانول به داخل بافتهای خارج سلولی رها شوند (نشان داده نشده است). NO سنتاز القاپذیر؛ O0 میلوپراکسیداز؛ O0 گونههای واکنشگر اکسیژن.

گونههای واکنشگر اکسیژن. گونههای واکنشگر اکسیژن (ROS) با هم گذاری و فعال سازی سریع یک آنزیم چند جزئی به نام فاگوسیت اکسیداز (NADPH اکسیداز نیز نامیده می شود) تولید می شوند؛ این آنزیم HADPH (نیکوتین آمید ـ آدنین دی نوکلئوتید فسفات احیا شده) را اکسیده می کند و در طی این فرآیند اکسیژن را احیا کرده و آنیون سوپراکسید $(\overline{O_2})$ تولید می کند (شکل P-۷B). در نوتروفیلها این واکنش اکسیداتیو به شدت با فاگوسیتوز در ارتباط است و انفجار تنفسی نامیده می شود. فاگوسیت اکسیداز یک کمپلکس آنزیمی است که حاوی

حداقل هفت پروتئین است. در نوتروفیلهای در حال استراحت، اجزای مختلف آنزیم در غشای پلاسمایی و سیتوپلاسم جای گرفتهاند. در پاسخ به محرکهای فعالکننده، اجزای سیتوزولی پروتئین به غشای فاگوزومی نقل مکان میکنند و در آن جا به یکدیگر متصل شده و کمپلکس آنزیمی دارای عملکرد را شکل میدهند. بنابراین گونههای واکنشگر اکسیژن درون فاگولیزوزوم تولید میشوند و در آن جا میتوانند بدون آسیب رساندن به

 ${\rm O}_2^-$ سپس میزبان، روی ذرات بلعیده شده اثر بگذارنید. سپس تولیدی با دیسموتاسیون خود به خودی به هیدروژن پراکسید ن در آن (${
m H}_2{
m O}_2$) تبدیل می شود؛ دیسموتاسیون فرآیندی است که در آن اکسیداسیون و احیا به طور همزمان رخ می دهد. ${
m H}_2{
m O}_2$ به خودی خود قادر نیست به خوبی میکروبها را بکشد. با این حال گرانولهای أزوروفیلیک نوتروفیلها حاوی آنزیم میلوپراکسیداز ${\rm H_2O_2}$ ،Cl مستند که در حضور یک هالید مانند ${\rm H_2O_2}$ ،Cl را به هیپوکلریت $(-CCl_2^-)$ ، ماده فعال سفیدکنندههای خانگی تبدیل می کند. هیپوکلریت یک ماده ضد میکروبی قوی است که به هالوژناسیون (که در آن هالید به صورت کووالانسی به اجزای سلولی متصل می شود) یا اکسید اسیون پروتئین ها و لیپیدها (پراکسیداسیون لیپید) میکروبها را نابود میکند. سیستم سیستم باکتری کش نوتروفیل - ${
m H}_2{
m O}_2$ -MPO هاست. با این اوصاف کمبود ارثی MPO تنها موجب افزایش مختصر حساسیت به عفونت می شود که تعدد مکانیسمهای میکروب کش لکوسیتها را نشان میدهد. ${\rm H_2O_2}$ به رادیکال هیدروکسیل (OH·) نیز تبدیل می شود که یک ماده مخرب قوی دیگر است. همان طور که در فصل ۲ شرح داده شد، این رادیکالهای آزاد مشتق از اکسیژن به لیپیدها، پروتئینها، و اسیدهای نوکلئیک سلولی متصل می شوند و آنها را دستخوش تغییر می کنند و به این ترتیب سلولهایی مانند میکروبها را تخريب ميكنند.

رادیکالهای مشتق از اکسیژن ممکن است پس از مواجهه لکوسیتها با میکروبها، کموکینها، و کمپلکسهای آنتیژن - آنتیبادی یا به دنبال یک چالش فاگوسیتیک، به داخل فضای خارج سلولی رها شوند. این گونههای واکنشگر اکسیژن در آسیب بافتی متعاقب التهاب دخیل هستند.

سرم، مایعات بافتی، و سلولهای میزبان مکانیسههای آنتی اکسیدانی در اختیار دارند که از آنها در مقابل این رادیکالهای بالقوه زیان آور مشتق از اکسیژن محافظت میکنند. این آنتی اکسیدانها در فصل ۲ مورد بررسی قرار گرفتند و شامل این موارد هستند: (۱) آنزیم سوپراکسید دیسموتاز که در انواع مختلفی از سلولها یافت می شود یا می تواند فعال گردد؛ (۲) کاتالاز، که H_2O_2 را سیمزدایی میکند؛ و (۳) گلوتاتیون پیراکسیداز که سیزدای قدر تمند دیگر برای H_2O_2 است. نقش رادیکالهای سیزدای مشتق از اکسیژن در هر واکنش التهابیای به تعادل بین تولید و غیرفعال سازی این متابولیتها توسط سلولها و بافتها بستگی دارد.

نقایص ژنتیکی در تولید ROS علت یک بیماری نقص ایمنی به نام بیماری گرانولوماتوز مزمن است که در فصل ۵ شرح داده خواهد شد.

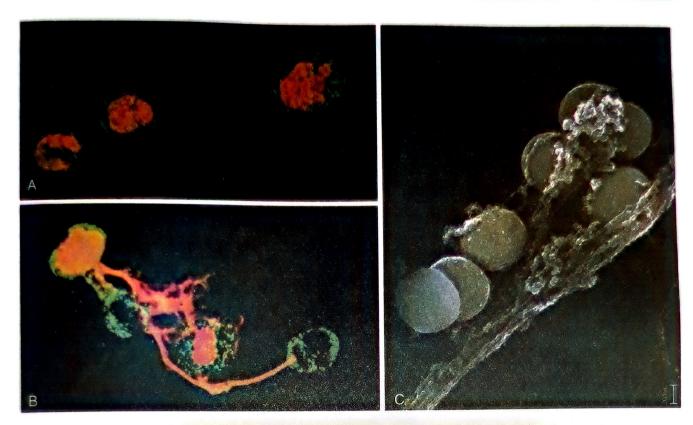
نیتریک اکسید. NO گازی محلول است که در اثر فعالیت آنزیم نیتریک اکسیدسنتاز (NOS) از آرژینین تولید می شود و در آثرینین تولید می شود و در کشتن میکروبها مشارکت می کند. سه نوع مختلف NOS وجود دارند: اندوتلیال (eNOS)، نورونال (nNOS) و القاپذیر (iNOS). eNOS و eNOS و eNOS و eNOS اساساً به میزان اندکی بیان می شوند و NOی تولید شده توسط آنها به ترتیب در جهت حفظ تون عروقی و به عنوان یک ناقل عصبی عمل می کند. iNOS در کشتن میکروبها دخیل است و زمانی بیان می شود که ماکروفاژها به میکروبها دخیل است و زمانی بیان می شود که ماکروفاژها به شده اند و تولید NO را القا می کند. در ماکروفاژها راکسید (\overline{O}) واکنش می دهد و یک رادیکال آزاد بسیار واکنشگر به نام پراکس نیتریت (ONOO) را تولید می کند (شکل \overline{O}) و این رادیکالهای آزاد مشتق از نیروژن، همانند ROS، به لیپیدها، پروتئینها، و اسیدهای نوکلئیک میکروبها و سلولهای میزبان حمله می کنند و آنها را تخریب می نمایند.

علاوه بر نقش آن به عنوان یک ماده میکروبکش، NOی تولید شده توسط سلولهای اندوتلیال، عضله صاف عروقی را شل میکند و موجب اتساع عروقی می شود. هنوز به روشنی مشخص نیست که آیا این عملکرد NO نقش مهمی در واکنش عروقی التهاب حاد بازی میکند یا خیر.

آنزیمهای گسرانسولی و سمایر پسروتئینها. نوتروفیلها و مونوسیتها گرانولهایی دارند که این گرانولها در بر گیرنده آنزیمها و پروتئینهای ضد میکروبیای میباشند که میکروبها و بافتهای مرده را تجزیه میکنند و ممکن است موجب آسیب بافتی نيز بشوند. اين گرانولها فعالانه ترشحي هستند و لذا از لیزوزومهای کلاسیک مجزا می باشند. نوتروفیلها دو نوع گرانول اصلی دارند. گرانولهای کوچکتر اختصاصی (یا ثانویه) حاوى ليزوزيم، كلاژناز، ژلاتيناز، لاكتوفرين، فعال كنندههاي پلاسمینوژن، هیستامین، و آلکالین فسفات هستند. گرانولهای بزرگتر آزوروفیل (یا اولیه) حاوی MPO، عوامل باکتریکش (مثل دیفنسینها)، هیدرولازهای اسیدی، وطیفی از پروتئازهای خنثی (الاستاز، كاتپسين G، كلاژنازهای غير اختصاصي، پروتئیناز ۳) میباشند. وزیکولهای فاگوسیتی حاوی مواد بلعیده شده ممکن است با این گرانول ها (و همان طور که قبلاً گفته شد با لیزوزومها) ادغام شوند و به این ترتیب مواد بلعیده شده تخریب شوند. به علاوه هر دو نوع گرانول نیز اگزوسیتوز پیدا میکنند (دگرانولاسیون) و به این ترتیب محتویات گرانول به فضای خارج سلولی ریخته می شود.

¹⁻ chronic granulomatous disease

²⁻ azurophil



شعکل ۸-۴ دامهای خارج سلولی نوتروفیلها (NET). (A) نوتروفیلهای طبیعی که هسته آنها به رنگ قرمز و سیتوپلاسمشان به رنگ سبز در آمده است. (B) آزاد شدن ماده هستهای از نوتروفیلها (دقت کنید که دو نوتروفیل هسته خود را از دست دادهاند) و شکلگیری دامهای خارج سلولی. (C) تصویر الکترون میکروسکوپی باکتریهایی (استافیلوکوکها)که در NETها به دام افتادهاند.

بیمارن مبتلا به کمبود α1- آنتی تریپسین مشاهده می شود (فصل ۱۳).

رامهای فارج سلولی نو تروفیل

دامهای خارج سلولی نوتروفیل (NETs) شبکههای فیریلی خارج سلولی هستند که مواد ضد میکروبی را در محلهای عفونت متمرکز میکنند و با به دام انداختن میکروبها درون فیبریلها، مانع از انتشار آنها میشوند. این دامها در پاسخ به پاتوژنهای عفونی (به خصوص باکتریها و قارچها) و واسطههای التهابی (مثل کموکینها، سیتوکینها، و پروتئینهای کمپلمان) توسط نوتروفیلها تولید میشوند. دامهای خارج سلولی شامل شبکهای چسبناک از کروماتین هستهای هستند که به پروتئینهای گرانولی همچون پپتیدها و آنزیمهای میکروبی متصل میشوند و آنها را تغلیظ میکنند (شکل ۸-۳). TETها مکانیسم اضافهای برای کشتن میکروبها هم میکنند که شامل فاگوسیتوز نیست. در کشتن میکروبها هم میکنند که شامل فاگوسیتوز نیست. در فرآیند شکلگیری NET هسته نوتروفیلها از دست میرود و فرآیند شکلگیری NET، هسته نوتروفیلها از دست میرود و منجر به مرگ سلولها میشود؛ این فرآیند گاهی اوقات منجر به مرگ سلولها میشود؛ این فرآیند گاهی اوقات منجر به مرگ سلولها میشود؛ این فرآیند گاهی اوقات NETosis

آنزیمهای مختلف گرانول، عملکردهای گوناگونی دارند. پروتنازهای اسیدی باکتریها و بقایای به جا مانده را درون فاگولیزوزومها تخریب میکنند؛ فاگولیزوزومها به وسیله پمپهای پروتونی متصل به غشا اسیدی میشوند. پروتنازهای خنثی میتوانند اجزای خارج سلولی گوناگونی را تجزیه کنند از جمله کلاژن، غشای پایه، فیبرین، الاستین، و غضروف؛ به این ترتیب در تخریب بافتی همراه فرآیند التهاب نقش دارند. الاستاز نوتروفیلی با تخریب عوامل بیماریزای باکتریها با عفونتها مبارزه میکند. ماکروفاژها نیز حاوی هیدرولازهای اسیدی، مالرزه میکند. ماکروفاژها نیز حاوی هیدرولازهای اسیدی، کلاژناز، الاستاز، فسفولیپاز، و فعالکننده پلاسمینوژن میباشند. به دلیل اثرات مخرب آنزیمهای گرانولی، اگر ارتشاح اولیه لکوسیتی کنترل نگردد، میتواند با تخرب بافتها موجب تشدید لکوسیتی کنترل نگردد، میتواند با تخرب بافتها موجب تشدید

لکوسیتی کنترل نگردد، می تواند با تخرب بافتها موجب تشدید التهاب شود. با این وجود، این پروتئازهای مضر به طور طبیعی توسط سیستم آنتی پروتئاز موجود در سرم و مایعات بافتی کنترل می شود. در درجه نخست از میان این آنتی پروتئازها می توان به -1 آنتی تریپسین اشاره کرد که مهارکننده اصلی الاستاز نوتروفیلی است. نقض در این مهارکنندهها ممکن است موجب عملکرد بدون وقفه پروتئازهای لکوسیتی شود، همانند آن چه در

است که نوتروفیلها را تحت تأثیر قرار می دهد. NETها در جریان سپسیس در خون نیز قابل شناسایی هستند. کروماتین هسته ای موجود در NETها که شامل هیستونها و DNAی مرتبط با آنها است، احتمالاً به عنوان منبعی از آنتی ژنهای هسته ای در بیماری های خود ایمنی سیستمیک به خصوص لوپ وس، عمل می کند که در آن افراد عملیه DNA و نوکائوپروتئین های خودشان واکنش نشان می دهند (فصل ۵).

آسیب بافتی ناشی از لکوسیت

لکوسیتها تحت برخی شرایط از علل مهم آسیب به سلولها و بافتهای طبیعی هستند:

- به عنوان بخشی از واکنش دفاعی طبیعی علیه میکروبهای عفونی، هنگامی که بافتهای موجود در محل عفونت یا نزدیک به آن دچار آسیب جانبی میشوند. در برخی عفونتها مثل سل و برخی بیماریهای ویروسی مانند هپاتیت که ریشه کنی عفونت دشوار است، پاسخ طول کشیده میزبان بیشتر از خود میکروب موجب آسیبزایی میشود.
- هنگامی که پاسخ التهابی به شکل نامناسبی مستقیماً بر عملیه بافتهای میزبان است، مانند آنچه در برخی بیماریهای خود ایمنی مشاهده میشود.
- هنگامی که میزبان علیه مواد بی ضرری که معمولاً در محیط حضور دارند "بیش از حد واکنش نشان می دهد"، مانند آنچه در بیماری های آلرژیک از جمله آسم و برخی واکنش های دارویی رخ می دهد.

کوسیتها با رهاسازی مولکولهای آسیبرسان به بافتها صحمه وارد میکنند. محتویات بالقوه سمی گرانولها با مکانیسمهای متعددی توسط لکوسیتها به داخل محیط خارج سلولی رها می شوند. ترشح کنترل شده محتویات گرانول به دنبال دگرانولاسیون، یک پاسخ طبیعی از جانب لکوسیتهای فعال شده محسوب می شود. اگر فاکوسیتها با موادی روبدرو شوند که قادر نباشند به راحتی آنها را ببلعند، مثل کمپلکسهای ایمنی رسوب یافته بر روی سطوح صاف غیر متحرک (مثل غشای پایه گلومرولی)، ناتوانی لکوسیتها در احاطه کردن و بلع این مواد (آفاکوسیتوز شکست خورده ای موجب فعال شدن پر قدرت و نیز رهاسازی مقادیر فراوانی از آنزیمهای گرانولی به قدرت و نیز رهاسازی مقادیر فراوانی از آنزیمهای گرانولی به داخل محیط خارج سلولی می شود. برخی مواد فاکوسیتوز شده مانند باورهای اورات و سیلیس محکن است به غشای فاگولیزوزوم صدمه وارد کنند و به این ترتیب موجب رهاشدن محتویات آسیبرسان بشوند.

ساير پاسخهاي عملكردي لكو سيتهاي فعال شده

لگوسیتهای فعال شده علاوه بر حذف میکروبها و سلولهای مرده، نقشهای متعدد دیگری نیز در دفاع میزبان ایفا میکنند. نکته مهم این که این سلولها و به خصوص ماکروفاژها سیتوکینهایی تولید میکنند که یا موجب تقویت پاسخ التهابی میشوند و یا آن را محدود میکنند؛ عوامل رشدی تولید میکنند که تکثیر سلولهای اندوتلیال و فیبروبلاستها و سنتز کلاژن را تحریک میکنند؛ و آنزیمهایی تولید میکنند که موجب بازآرایی بافت همبندی میشوند. به دلیل همین فعالیتها، ماکروفاژها نقشهایی مرکزی در هماهنگی التهاب مزمن و ترمیم بافتی پس از فروکش کردن التهاب ایفا میکنند. این عملکردهای ماکروفاژها در ادامه این فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

در بحث جاری پیرامون التهاب حاد، بر اهمیت نوتروفیلها و ماکروفاژها تأکید کردیم. با این حال مشخص شده است که برخی از لنفوسیتهای T که سلولهای ایمنی اکتسابی هستند نیز در التهاب حاد مشارکت میکنند. مهمترین این سلولها آنهایی هستند که سیتوکین T_{L} را تولید میکنند (نام دیگرشان سلولهای T_{H} است)؛ این سلولها با جزئیات بیشتر در فصل T_{H} میکند که بحث خواهند شد. T_{L} T_{L} ترشح کموکینهایی را القا میکند که سایر لکوسیتها را فرا میخوانند. در نبود پاسخهای مؤثر T_{H} افراد نسبت به عفونتهای قارچی و باکتریایی حساس میشوند و افراد نسبت به عفونتهای قارچی و باکتریایی حساس میشوند و خواهند بود؛ یعنی فاقد خصوصیات کلاسیک التهاب حاد همچون گرمی و قرمزی هستند.

پایان ہاسخ التھابی حاد

چنین سیستم قدرتمندی در دفاع میزبان با ظرفیت ذاتی ایجاد آسیب بافتی، نیازمند کنترل شدیدی است تا آسیب به حداقل برسد. تا حدودی پس از پاکسازی عوامل مهاجم التهاب کاهش مییابد، به طور ساده به این دلیل که واسطههای التهاب طی انفجارهایی سریع تولید میشوند و تنها زمانی که محرکها وجود دارند تولیدشان ادامه مییابد و نیمه عمری کوتاه دارند و پس از رهایی تجزیه میشوند. نوتروفیلها نیز نیمه عمری کوتاه در بافتها دارند و طی ساعتها یا یک دو روز پس از خروج از خون طی آپوپتوز میمیرند. به علاوه با پیشرفت التهاب، خود فرآیند طی آپوپتوز میمیرند. به علاوه با پیشرفت التهاب، خود فرآیند طیفی از پیامهای توقف را مخابره میکند که فعالانه به واکنش خاتمه میدهند.این مکانیسمهای فعال خاتمه دهنده عبارتند از: تغییر نوع متابولیت تولیدی اسید آراشیدونیک از لکوترینهای پیش التهابی به لیپوکسینهای ضد التهابی (بعداً شرح داده میشود)، و آزادسازی سیتوکینهای ضد التهابی از جمله عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF با) و 11-11 از ماکروفاژها و

واسطدهاي اصلي التهاب	4-07	9.14
----------------------	------	------

	and after 17		
واسطه	Cita	8)5lat	
Continue	ماست سل ها، بازوفيل ها، پلا گاها	اتساع عروق، افزایش نفوذ پذیری عروق، فعال سازی اندو تلیوم	
the in the lines	laderings , la Ju dula	الساغ عروق، فرق لب	
لكو ترين ها	to Equip of Italy Cinto	افزایش نفوذپذیری عروق، کمو تاکسی، چسبندگی و فعال سازی لکوسیت	
(IL-6,IL-1,TNV) سيتوكين	ما کروفاژها، سلول های اندو تلیال، ماست سل ها	موضعی: فمال شدن اندو تایوم (بیان مولگولهای چسبندگی) سیستجیک: تب، اختلالات متابولیک، افت فشارخون (شوک)	
عامل فعال كننده بلاكت	لكوسيتها، ماست سلها	اتساع عروق، الحزایش نفوذپذیری عروق، چسبندگی لکوسیت، کموتاکسی، تخلیه گرانولها، انفجار اگسیداتیو	
كميلمان	بلاسما (در کید تولید می شوند)	کموتاکسی و فعال سازی لگوسیتها، کثبتن مستقیم هدف (MAC)، اتساع عروق (تحریک ماست سلها)	
كونين	پلاسما (در کبد تولید می شوند)	افزایش نفوذپذیری عروق، انقباض عضلات صاف، اتساع عروق، درد	

سایر سلولها. سایر مکانیسیهای کنترلی که بهطور تجربی نشان داده شدهاند عبارتند از تکانههای عصبی (تخلیه کولینرژیک) که تولید TNF در ماکروفاژها را مهار میکنند.

اخلاصه

فعالسازی لکو سیت و حذف عوامل مهاجم

- لکوسیتها می توانند میکروبها و سلولهای مرده را برداشته و متعاقباً به وسیله فا گولیزوزومهای خود از بین ببرند.
- تخریب توسط رادیکالهای آزاد (NO .ROS) تولید شده در لکوسیتهای فعال و آنزیمهای گرانولی صورت میگیرد.
- نوتروفیلها میتوانند محتویات هستهای خود را بیرون بریزند تا شبکههایی خارج سلولی برای به دام انداختن و تخریب میکروبها تشکیل دهند.
- آنزیمهای گرانولی ممکن است به داخل محیط خارج سلولی رها شوند.
- مکانیسمهای مسئول پاکسازی میکروبها و سلولهای مرده (نقش فیزیولوژیک التهاب) این توانایی را نیز دارند که به بافتهای طبیعی آسیب برسانند (عواقب پاتولوژیک التهاب).
- واسطههای ضد التهایی زمانی که دیگر نیاز به واکنش التهایی نباشد آن را خاتمه میدهند.

واسطههاى التهاب

واسطههای التهاب موادی هستند که واکنشهای التهابی را آغاز و آنها را تنظیم میکنند. با وجود اینکه فهرست واسطههای التهاب برای دانشجویان (و همچنین اساتیدا) ممکن است خسته کننده به نظر آید، لازم است بدانید که از این اطلاعات جهت طراحی گروه بزرگی از داروهای ضد التهابی که روزانه توسط افراد زیادی استفاده می شوند و شامل داروهای نام آشنایی همچون آسپرین و استامینوفن می باشند، استفاده می گردد. محمولات لیپیدی (پروستاگلاندینها و لکوترینها)، سیتوکینها محصولات لیپیدی (پروستاگلاندینها و لکوترینها)، سیتوکینها (جدول محصولات لیپیدی (پروستاگلاندینها و محمولات فعال سازی کمپلمان (جدول محمولات اینهاب آغاز می کنیم و سپس برخی از مولکولهای مهمتر را اتهاب آغاز می کنیم و سپس برخی از مولکولهای مهمتر را مورد بررسی قرار می دهیه.

• واسطه ها ممکن است به طور موضعی توسط سلولهای موجود در محل التهاب تولید شوند یا ممکن است از پیش سازهای غیر فعال موجود در گردش خون مشتق شوند که در محل التهاب فعال می گردند. و شطه های مشتق از سلول در پاسخ به یک محرک یا به سرعت از گرانولهای داخل سلولی رها می شوند (مثل آمینها) یا از نوسنتز می شوند (مثل پروستا کلاندینها، لکوترینها، سیتوکینها). انواع اصلی سلولهای تولیدکننده واسطههای التهاب حاد عبارتند از ما کروفاژهای بافتی، سلولهای دندریتیک، و ماست سلها؛ اما پلاکتها، نوتروفیلها، سلولهای اندوتلیومی، وبیشتر اپی تلیومها را نوتروفیلها، سلولهای اندوتلیومی، وبیشتر اپی تلیومها را می توان القا کرد تا برخی از واسطهها را تولید کنند. بنابراین

واسطه های مشتق از سلول برای واکنش های ضد مواد مهاجم در بافت ها دارای اهمیت بسیاری هستند. و اسطه های مشتق از پلاسما (مثل پروتئین های کمپلمان) به شکل پیش سازهای غیر فعال در جریان خون حضور دارند و برای به دست آوردن خصوصیات زیست شناختی شان معمولاً طی یک سری برش های پروتئولیتیک باید فعال شوند. این واسطه ها اساساً در کبد تولید می شوند و بر ضد میکروب های موجود در گردش خون مؤثر هستند و می توانند به سمت بافت ها نیز فراخوانده شوند.

- واسطه های فعال تنها در پاسخ به مولکول های گوناگونی که محرک التهاب هستند (مثل تولیدات میکروبی و مواد رها شده از سلول های نکروتیک)، تولید می شوند. همان طور که پیش از این شرح داده شد، بسیاری از این محرک ها گیرنده ها و مسیرهای پیام رسانی شناخته شده ای را تحریک میکنند. نیاز معمول به میکروب ها یا بافت های مرده به عنوان محرک آغازگر این اطمینان را به وجود می آورد که به آن احتیاج است. التهاب در زمان و مکانی آغاز می شود که به آن احتیاج است. بیشتر واسطه ها عمر کوتاهی دارند. این واسطه ها به سرعت از بین می روند یا به وسیله آنزیم ها غیرفعال می شوند؛ به بیانی بین می روند یا به وسیله آنزیم ها غیرفعال می شوند؛ به بیانی دیگر پاکسازی یا مهار می گردند. بنابراین سیستم هایی برای ارزیابی و ایجاد تعادل وجود دارند که عملکردهای واسطه ها را تنظیم می کنند. این مکانیسم های کنترلی درونزاد با هر گروه از واسطه ها موردبحث قرار خواهند گرفت.
- یک واسطه می تواند موجب تحریک رهاسازی سایر واسطهها بگردد. به عنوان مثال محصولات فعال سازی کمپلمان رهاسازی هیستامین را تحریک می کنند، و سیتوکین TNF با اثر بر روی سلول های اندوتلیومی تولید سیتوکین دیگری به نام 1-IL و بسیاری از کموکینها را تحریک می کند. واسطههای ثانویه ممکن است همان عملکرد واسطههای ابتدایی را از خود نشان بدهند اما ممکن است عملکردهایی متفاوت و حتی متضاد نیز داشته باشند؛ به این ترتیب ممکن است مکانیسمهایی برای تقویت (یا در برخی مواقع تضعیف) عملکرد ابتدایی که واسطه فراهم کنند.

آمینهای وازواکتیو: هیستامین و سروتونین

هیستامین و سروتونین دو آمین اصلی مؤثر بر عروق هستند که علت نامگذاری آنها به این ترتیب اثرات مهم آنها بر روی عروق خونی است. این آمینها به صورت مولکولهای پیش ساخته در سلولها ذخیره میشوند و لذا جزء نخستین واسطههایی هستند که در جریان التهاب رها میشوند. غنی ترین منبع هیستامین ماست سلها هستند؛ این سلولها به طور طبیعی در بافت

هـ مبندی مـ جاور عروق خونی حضور دارند. ه مچنین در بازوفیلها و پلاکتهای خون نیز هیستامین یافت می شود. هیستامین در گرانولهای ماست سلها ذخیره می شود و در پاسخ به محرکهای گوناگونی طی تخلیه گرانولی رهاسازی می شود؛ این محرکها عبارتند از: (۱) آسیب فیزیکی مثل تروما، سرما، یا گرما، طی مکانیسمی ناشناخته (۲) اتصال آنتی بادیها به ماست سلها که زمینه ساز واکنشهای افزایش حساسیت فوری (آلرژی) می باشد (فـ صل ۵)؛ و (۳) مـ حصولات کـ میلمان بـ ه نام آنفیلاتوکسینها (C5a) و (C5a)، که در ادامه شرح داده می شوند. آنتی بادیها و محصولات کمپلمان بـ ه گیرندههای اختصاصی موجود بر سطح ماست سلها متصل می شوند و مسیرهای پیام رسانی ای را آغاز می کنند که موجب القای تخلیه سریع گرانولها می شوند. نوروپپتیدها (مثل ماده ۹) و سیتوکینها (IL-8، IL-1، 8-IL) ایز ممکن است باعث رهاسازی هیستامین بشوند.

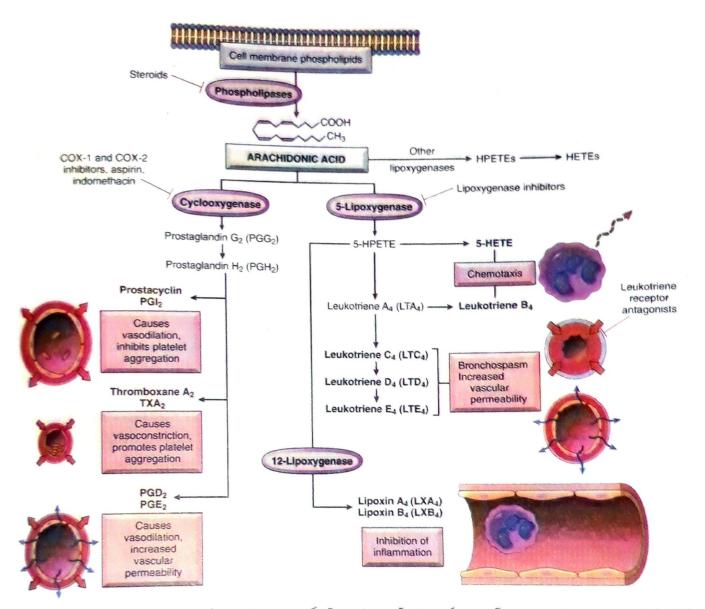
هیستامین باعث گشاد شدن شریانچهها و افزایش نفوذ پذیری وریدچهها می شود. همان طور که پیش از این شرح داده شد، هیستامین با ایجاد شکافهایی بین سلولهای اندوتلیومی وریدچههای پسمویرگی، واسطه اصلی مرحله فوری و موقت نفوذ پذیری افزایش یافته عروقی به حساب می آید. هیستامین اثرات عروقی (وازواکتیو) خود را اساساً از طریق اتصال به گیرندههایی به نام گیرندههای H_1 اعمال می کند که بر روی سلولهای اندوتلیال عروق کوچک قرار دارند. داروهای آنتی هیستامین که معمولاً برای درمان برخی واکنشهای التهابی همانند آلرژیها به کار برده می شوند، آنتاگونیستهای گیرنده هیستامین ها موجب انقباض عضلات صاف نیز می شوند، اما لکوترینها که بعداً شرح داده می شوند، قوی تر هستند و مسئول ایجاد اسپاسم عضلات برونکیال مثلاً در آسم هستند.

سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین) یک واسطه از پیش ساخته شده مؤثر بر عروق است که در پلاکتها و برخی سلولهای نورواندوکرین مثلاً در دستگاه گوارش، و در ماست سلهای جوندگان و نه انسان یافت می شود. عملکرد اولیه آن به عنوان یک انتقال دهنده عصبی در دستگاه گوارش است. سروتونین نقش منقبض کننده عروقی نیز دارد اما اهمیت این نقش در التهاب ناشناخته است.

متابولیتهای اسید آراشیدونیک

پروستاگلاندینها و لکوترینها که واسطههایی لیپیدی هستند از اسید آراشیدونیک حاصل میشوند که در فسفولیپیدهای غشایی وجود دارد، و در جریان التهاب حاد واکنشهای عروقی و سلولی را تحریک میکنند. اسید آراشیدونیک یک اسید چرب اشباع نشده

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام



شنکل ۹-۳ تولید متابولیتهای اسید آراشیدونیک و نقش آنها در النهاب. آنتاگونیستهای آنزیمها وگیرندههایی که از نظر بالینی سودمند هستند با رنگ قومز نشان داده شده اند. از آنجایی که آنتاگونیستهای گیرنده لکوترین تمام عملکردهای لکوترینها را مهار میکنند، همانطور که در این جا نشان داده شده است در طب بالینی برای درمان آسم مورد استفاده قرار میگیرد. COX-2, COX-1، سیکلواکسیژناز ۱ و ۴۲ #HETE هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک اسید.

۲۰ کربنه است که از منابع غذایی یا از تبدیل اسید چرب ضروری اسید لینولئیک به دست می آید. بیشتر اسید آراشیدونیک سلولی استریفیه شده و به داخل فسفولیپیدهای غشایی وارد می شوند. محرکهای مکانیکی، شیمیایی و فیزیکی یا سایر واسطهها (مثل ۲۵۵) با فعال کردن فسفولیپازهای سلولی و به ویژه فسفولیپاز می، موجب رهاسازی اسید آراشیدونیک از غشاها می شوند. اسید آراشیدونیک به محض رهایی از غشا به سرعت به واسطههای فعال زیستی بدل می شود. این واسطهها که به واسطههای فعال زیستی بدل می شود. این واسطهها که از اسیدهای

چرب ۲۰ کربنه مشتق می شوند و ایکوزا در یونانی یعنی ۲۰) توسط دو گروه اصلی از آنزیم ها سنتز می شوند: سیکلواکسیژنازها (که پروستاگلاندین ها را تولید می کنند) و لیپواکسیژنازها (ک لکوترین ها و لیپوکسین ها را تولید می کنند) (شکل ۹-۳) ایکوزانوئیدها به گیرنده های جفت شده با پروتئین G متصل می شوند؛ این گیرنده ها بر روی انواع بسیاری از سلول ها وجود دارند و می توانند تقریباً هر مرحله ای از التهاب را میانجی گری کنند (جدول ۹-۳).

جدول ۶-۳ عملکردهای اصلی متابولیتهای اسید آراشیدونیک در التهاب

أيكوزانوئيد	عملكرد
PGI ₂ پـــروستاگـــلاندینها PGI ₂ په PGE ₂ PGE ₁ (پروستاسیکلین)، PGE ₂ PGD ₂	اتساع عروقى
تــرومبوکسان A_2 ، لکـوترینهای E_4 ، D_4 ، C_4	انقباض عروقی
لکو ترین های C ₄ ،C ₄ و E ₄ ،D	افزایش نفوذپذیری عروقی
لوکو ترین B ₄	كمو تاكسى، چسبندگى لكوسيت
بروستاگلاندینهای PGC ₄ ،	انقباض عضله صاف

پروستا گلاندین ها

پروستاگلاندینها (PGs) به وسیله ماست سلها، ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، و بسیاری دیگر از انواع سلولها تولید میشوند و در واکنشهای عروقی و سیستمیک التهاب دخیل هستند. پروستاگلاندینها در اثر عملکرد دو سیکلو اکسیژناز به نامهای COX-1 و COX-2 تولید میشوند. COX-1 در پاسخ به محرکهای التهابی تولید میشود و در بسیاری از بافتها نیز بیان میشود؛ جایی که ممکن است عملکردی هومئوستاتیک از بیان میشود؛ جایی که ممکن است عملکردی هومئوستاتیک از خود نشان دهد (مثلاً ایجاد تعادل مایعات و الکترولیتها در کرد نشان دهد (مثلاً ایجاد تعادل مایعات و الکترولیتها در پیه وسیله محرک التهابی القا میشود و به این ترتیب پروستاگلاندینهایی را تولید میکند که در واکنشهای التهابی پروستاگلاندینهایی را تولید میکند که در واکنشهای التهابی دخیل هستند، اما در بیشتر بافتهای طبیعی یا حضور ندارد یا به میزان اندکی یافت میشود.

پروستاگلاندینها بر اساس ویژگیهای ساختاری شان نامگذاری میشوند و با یک حرف الفبا(مثل PGE ،PGD نامگذاری میشوند و با یک حرف الفبا(مثل PGG ،PGF ، PGG ،PGF) و یک زیر نویس عددی (مثلاً ۲،۱) که نشان دهنده تعداد پیوندهای دو گانه موجود در ترکیب است، مزگذاری میشوند. مهمترین پروستاگلاندینها در التهاب عبارتند از: PGI_2 ، PGF_2 ، PGD_2 ، PGE_2 (پروستاسیکلین)، و عبارتند از رومبوکسان (A_2) ؛ هر یک از اینها به دنبال اثر یک آنزیم اختصاصی بر روی یک ماده حد واسط در مسیر، تولید میشوند. برخی از این آنزیمها توزیع بافتی و عملکرد محدودی دارند.

PGD₂ پروستاگلاندین اصلی تولید شده توسط ماست PGD_2 پروستاگلاندین اصلی PGE_2 (که توزیع وسیعتری سلها است؛ PGD_2 همراه با PGE_2 (که توزیع وسیعتری دارد) اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری وریدچههای پسمویرگی می شود و به این ترتیب باعث تشکیل اگزودا و ادم متعاقب آن می شوند. PGD_2 یک ماده جاذب شیمیایی

برای نوتروفیلها نیز محسوب می شود.

- پلاکتها حاوی آنزیم ترومبوکسان سنتاز هستند که مسئول سنتز ${\rm TXA}_2$ میباشد؛ ${\rm TXA}_2$ ایکوزائید اصلی پلاکتی است. در مقابل، اندوتلیوم عروقی حاوی پروستاسیکلین سنتاز است که مسئول تشکیل پروستاسیکلین ${\rm PGI}_2$) و محصول نهایی پایدار آن یعنی ${\rm PGF}_{1a}$ میباشد. پروستاسیکلین یک گشادکننده عروقی و مهارکننده قوی تجمع پلاکتی است و به این ترتیب مانع شکلگیری لخته (ترومبوز) برروی سلولهای اندوتلیال طبیعی میشود. در ترومبوز شریان و کرونری و مغزی، عدم تعادلی بین ترومبوکسان و پروستاسیکلین بروز پیدا میکند (فصل ۴).
- پروستاگلاندینها علاوه بر اثرات موضعی شان در پاتوژنز دو تظاهر سیستمیک و شایع التهاب یعنی درد و تب نیز دخیل هستند. PGE_2 پوست را نسبت به محرکهای دردناک بیش از حد حساس می کند و در جریان عفونتها باعث ایجاد تب می شود (در ادامه شرح داده شده است).

لكوترينها

لکوترینها در اثر عملکرد لیپواکسیژناز در لکوسیتها و ماست سلها تولید می شوند و در واکنشهای عروقی و عضله صاف و فراخوانی لکوسیتها دخیل هستند. سنتز لکوترینها چند مرحلهای است و مرحله اول آن تولید لکوترین ${\rm LTA}_4$ (${\rm LTA}_4$) مرحلهای است و مرحله اول آن تولید لکوترین ${\rm LTC}_4$ تبدیل می گردد. ${\rm LTC}_4$ به وسیله نوتروفیلها و برخی ماکروفاژها تولید می شود و یک ماده کموتاکتیک وفعال کننده پر قدرت نوتروفیلها است که باعث تجمع و به هم چسبیدن سلولها به اندوتلیوم وریدچهها، تولید ROS، ورهایی آنریمهای لیزوزومی می شود. لکوترین تولید ${\rm LTC}_4$ که حاوی سیستئینیل است و متابولیتهای آن یعنی ${\rm LTC}_4$ و ${\rm LTC}_4$ اساساً در ماست سلها تولید می شوند و موجب ${\rm LTC}_4$ نوزیش عروقی شدید، برونکواسپاسم (در آسم مهم است) و نفوذپذیری افزایش یافته وریدچهها می گردد.

لييوكسين ها

لیپوکسینها نیز طی مسیر لیپواکسیژناز از اسید آراشیدونیک تولید میشوند اما برخلاف پروستاگلاندینها و لکوترینها، لیپوکسینها با میهار فراخوانی لکوسیتها، التهاب را سرکوب میکنند. لیپوکسینها کموتاکسی و چسبندن نوتروفیلها به اندوتلیوم را مهار میکنند. هم چنین از آنجایی که برای بیوسنتز ترانس سلولار این واسطهها به دو جمعیت سلولی نیاز است، این واسطهها غیر معمول به نظر میرسند. لکوسیتها و به ویژه واسطی نوتروفیلها در جریان سنتز لیپوکسینها ترکیبات حد واسطی

تولید می کنند که این ترکیبات در اثر برهم کنش پلاکتها با لکوسیتها به لیپوکسینها تبدیل می گردند.

داروهای مهارکننده پروستاگلاندینها و لکوترینها

اهمیت ایکوزانوئیدها در التهاب باعث شکلگیری تلاشهایی در جهت ساخت داروهایی شد که تولید یا عملکرد آنها را مهار کنند و از این طریق باعث سرکوب التهاب بشوند. این داروهای ضد التهاب عبارتند از:

• مهارکنندههای سیکلواکسیژناز شامل اسپرین و سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) مثل ايبوپروفن مىباشند اين داروها هم COX-1 و هم COX-2 را مهار میکنند و به این ترتیب تمام سنتز پروستاگلاندینها را متوقف میکنند (از این رو در درمان تب و درد کاربرد دارند)؛ أسپرين اين كار را از طريق مهار غير قابل برگشت سيكلواكسيژنازها انجام ميدهد. مهاركنندههاي انتخابي COX-2 گروه جدیدی از این داروها هستند که در متوقف کردن COX-2 نسبت به COX-1 تا ۳۰۰ تا وی تر عمل میکنند. تمایل فراوانی وجود دارد که COX-2 هدف درمانی باشد چرا که احتمال میرود COX-1 مسئول تولید پروستاگلاندینهایی است که هم در التهاب و هم در عملكردهاي فيزيولوژيك همچون محافظت از سلولهاي اپی تلیال معدی در مقابل آسیب ناشی از اسید دخیل هستند، درحالی که COX-2 پروستاگلاندینهایی را تولید میکند که تنها در التهاب نقش دارند. در صورت درست بودن این عقیده مهارکننده های انتخابی COX-2 باید دارای اثرات ضد التهابي باشند بدون اينكه مسموميتهاي ناشي از مهارکنندههای غیر انتخابی مثل زخم معده را به دنبال داشته باشند. با این حال این جداسازیها مطلق نیستند، به طوری که به نظر می رسد COX-2 نقش مختصری از هومئوستاز طبیعی نیز بازی میکند. علاوه بر این ممکن است مهار کنندههای انتخابی COX-2 خطر بروز وقایع قلبی - عروقی و مغزی ـ عروقی را افزایش دهند، احتمالاً به این خاطر که تولید پروستاسیکلین (PGL) توسط سلولهای اندوتلیال را دچار اختلال می کنند (PGI_2) از بروز ترومبوز جلوگیری میکند) در حالی که تولید رTXA توسط پلاکتها با واسطه COX-1 دست نخورده باقی میماند (CXA موجب تجمع پلاکتی میشود). بنابراین ممکن است مهار انتخابی COX-2 موجب بر هم خوردن تعادل به سود ترومبوز عروقی بشود؛ به خصوص در صورت همراهی با سایر عوامل افزایش دهنده خطر ترومبوز. با همه این تفاسیر این داروها در افرادی استفاده میشوند که فاقد عوامل خطر

بیماریهای قلبی ـ عروقی باشند و سود داروها بیش از خطراتشان باشد.

- مهارکنندههای لیهواکسیژناز. ۵- لیپواکسیژناز توسط NSAID ها تحت تأثیر قرار نمی گیرد و مهارکنندههای جدید بسیاری برای این مسیر آنزیمی توسعه یافتهاند. داروهای مهارکننده تولید لکوترین (مثل زیلوتن () در درمان آسم سودمند هستند.
- **کورتیکواستروئیدها** طیف وسیعی از عوامل ضد التهابی هستند که رونویسی ژنهای کدکننده COX-2، فسفولیپاز A_2 ، سیتوکینهای پیشالتهابی (مثل L-1 و TNF)، و iNOS
- انتاگونیستهای گیرنده لکوترین گیرندههای لکوترین را مسدود میکنند و مانع عملکرد لکوترینها می شوند. این داروها (مثل مونتهلوکاست^۲) در درمان اسم کاربرد دارند.

سيتوكينها و كموكينها

سیتوکینها پروتئینهایی هستند که توسط بسیاری از انواع سلولهای (به خصوص لنفوسیتهای فعال شده، ماکروفاژها، و سلولهای دندریتیک، و همچنین سلولهای اندوتلیال، اپی تلیال و بافت همبند) ترشح میشوند و واکنشهای ایمنی و التهابی را میانجی گری و تنظیم میکنند. طبق قرار داد عوامل رشدی که بر روی سلولهای اپی تلیومی و مزانشیمی عمل میکنند تحت عنوان سیتوکینها طبقه بندی نمی شوند. خصوصیات و عملکردهای کلی سیتوکینها در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفتهاند. در این جا مروری بر سیتوکینهای دخیل در التهاب حاد خواهیم داشت مروری بر سیتوکینهای دخیل در التهاب حاد خواهیم داشت (جدول ۷-۳).

عامل نكروز تومور و اينترلوكين -١

TNF و IL-1 به پیش راندن چسبیدن لکوسیتها به اندوتلیوم و مهاجرتشان از خلال رگها، نقشهایی حیاتی در فراخوانی لکوسیتها ایفا میکنند. ماکروفاژهای فعال شده و سلولهای دندریتیک تولیدکنندههای اصلی این سیتوکینها هستند؛ همچنین TNF توسط لنفوسیتهای T و ماست سلها نیز تولید میکنند میشود و برخی سلولهای اپیتلیال هم IL-1 را تولید میکنند محصولات میکروبی، اجسام خارجی، سلولهای نکروتیک، و طیفی از سایر محرکهای التهابی میتوانند ترشح TNF و IL-1 را تحریک کنند. تولید TNF به وسیله پیامهایی القا میشود که از را تحریک کنند. تولید TNF به وسیله پیامهایی القا میشود که از این طریق عمل میکنند؛

²⁻Montelukast

¹⁻zileuton

		1	سيتوكين هاي	W-V	1000
1 1 4-1	. 3	100	سسو سر های	1 4	حدون

PERSONAL PROPERTY.	. 4 5 0.	
سيتوكين	منابع اصلی	عملکودهای اصلی در التهاب
در التهاب ح	sl	
TNF	ماکروفاژها، ماست سلها، لنفوسیتهای T	بیان مولکولهای چسبندگی اندوتلیال و ترشح سایر سیتوکینها را تحریک می کند؛ اثرات سیستمیک
IL-1	ماکروفاژها، سلولهای اندوتلیال، برخی از سلولهای اپیتلیال	مشابه TNF؛ نقش پررنگ تری در تب دارد
IL-6	ماكروفاژها، ساير سلولها	اثرات سیستمیک (پاسخ فاز حاد)
كموكينها	ماکروفاژها، سلولهای اندو تلیال، لنفوسیتهای T، ماست سلها، سایر انواع سلولها	فراخواندن لکوسیتها به محلهای التهاب؛ مهاجرت سلولها در بافتهای طبیعی
IL-17	لنفوسیتهای T	فراخواندن نوتروفیلها و مونوسیتها
در التهاب مز	زمن	
IL-12	سلولهای دندریتیک، ماکروفاژها	افزایش تولید IFN- γ
IFN-γ	لنفوسیتهای T، سلولهای NK	فعال سازی ماکروفاژها (افزایش توانایی کشتن میکروبها و سلولهای توموری)
IL-17	لنفوسیتهای T	فراخواندن نوتروفیلها و مونوسیتها

مهم ترین سیتوکینهای دخیل در واکنشهای التهابی فهرست شدهاند. بسیاری دیگر از سیتوکینها ممکن است نقشهای کهرنگ تری در التهاب بازی کنند. هم پوشانی قابل توجهی نیز بین سیتوکینهای دخیل در التهاب حاد و مزمن وجود دارد. بهطور مشخص تمام سیتوکینهای فهرست شده در زیر عنوان التهاب حاد ممکن است در واکنشهای التهابی مزمن نیز نقش داشته باشند.

، اینترفرون گاما؛ IL-1 اینترلوکین VK کشنده ذاتی؛ TNF، عامل نکروز تومور JFN- γ

سنتز I-II نیز به وسیله همان پیامها تحریک می شود اما تولید شکل فعال این سیتوکین از نظر زیست شناسی به اینفلامازوم وابسته است (همانطور که پیش تر شرح داده شد).

عملکردهای TNF و IL-1 در ارتباط با واکنشهای موضعی و سیستمیک التهاب هستند (شکل -1-7). مهم ترین نقشهای این سیتوکینها در التهاب عبارتند از:

- فعالسازی اندوتلیومی ۱۰ TNF و ۱- II هر دو بر روی اندوتلیوم اثر میگذارند تا طیفی از تغییرات را به وجود بیاورند که در مجموع فعالسازی اندوتلیومی نامیده میشوند. این تغییرات عبارتند از: افزایش بیان مولکولهای چسبندگی اندوتلیومی (بیشتر E- و P- سلکتینها و لیگاندهای اینتگرینهای لکوسیتی)؛ افزایش تولید واسطههای گوناگون از جمله سایر سیتوکینها و کموکینها و ایکوزانوئیدها؛ و افزایش فعالیت پیش انعقادی اندوتلیوم.
- فعالسازی لکوسیتها و سایر سلولها. TNF پاسخ نوتروفیلها به سایر محرکها مانند اندوتوکسینهای باکتریایی را تقویت میکند و فعالیت میکروبکشی ماکروفاژها را تحریکمینماید. 1-۱ فیبروبلاستها را فعال میکند تا کلاژن سنتز کنند و تکثیر سلولهای سینوویال و

سایر سلولهای مزانشیمی را تحریک مینماید. I-I و I-I نیز تولید زیر مجموعهای از سلولهای I-I کمکی I-I نامیده میشوند را تحریک T_H نامیده میشوند را تحریک میکنند (در ادامه و در فصل I شرح داده شده است).

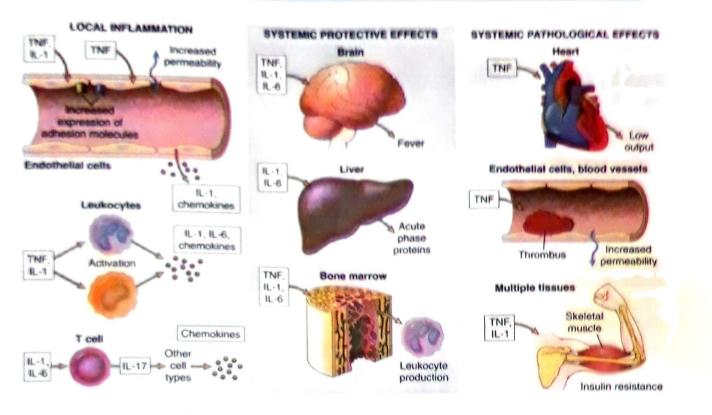
پاسخ سیستمیک مرحله حاد. 1-II و TNF (هـمانند 6-II) پاسخهای سیستمیک مرحله حاد مرتبط با عفونت و التهاب از جمله تب را القا میکنند (در ادامه فصل توضیح داده شده است). آنها هـمچنین در پاتوژنز سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) نیز دخیل هستند؛ این سندرم در اثر عفونت باکتریایی منتشر (سپسیس) و سایر شرایط مخاطره آمیز ایجاد می شود و در ادامه شرح داده خواهد شد. مخاطره آمیز ایجاد می شود و در ادامه شرح داده خواهد شد. تعادل انرژی را تنظیم میکند. بنابراین تولید مداوم TNF TNF منجر به کاشکسی می شود؛ کاشکسی وضعیتی پاتولوژیک منجر به کاشکسی می شود؛ کاشکسی وضعیتی پاتولوژیک مشخص می شود و با برخی عفونتهای مزمن و سرطانها مشخص می شود و با برخی عفونتهای مزمن و سرطانها در ارتباط است.

¹⁻endothelial activation

²⁻ systemic inflammatory response syndrome

کانال تلگرام | Telegram : >>> @khu_medica





شمکل ۱۰ -۳ نقشرهای اصلی سیتوکینها در التهاب حاد. PDGF، عامل رشد مشتق از پلاکت؛ PGE پروستاگلاندین E به PGI پروستاگلاندین 🗓

همان طور که پیش تر ذکر شد، آنت**اگونیستهای** TNF تأثیر چشمگیری در درمان بیماریهای التهابی مزمن دارند؛ بهخصوص در آرتریت روماتوئید، پسورپازیس، و برخی انواع بیماری التهابی روده. یک عارضه این درمان افزایش حساسیت نسبت به عفونتهای میکروبی است که در نتیجه کاهش توانایی ماکروفاژها در کشتن میکروبهای درون سلولی بروز پیدا میکند. اگر چه بسیاری از نقشهای TNF و L-1 با یکدیگر هم پوشانی دارند، اما آنتاگونیستهای ۱-۱L به اندازه آنتاگونیستهای TNF مؤثر نیستند و دلایل این امر هنوز مشخص نشده است. همچنین مسدودکردن هر کدام از این سیتوکینها بر نتیجه سیسیس اثر ندارد؛ شاید به این خاطر که سایر سیتوکینها در این پاسخ التهابی سیستمیک شدید دخیل هستند.

la curas

کموکینها خانوادهای از پروتئینهای کوچک (۸-۱۰kD) هستند که اسناساً به عنوان مواد جاذب شیمیایی برای انواع خاصی از لکوسیتها عمل میکنند. تاکنون در حدود ۴۰ کموکین مختلف و ۲۰ گیرنده مختلف برای کموکینها شناسایی شدهاند. کموکینها بر طبق آرایش ریشههای سیستئین (C) در پروتئینها در چهار گروه اصلی طبقهبندی میشوند:

کموکینهای C-X-C دارای یک ریشه اسید آمینهای هستند

که دو سیستئین نخست از چهار سیستئین حفاظت شده را از هم جدا می کند. این کموکین ها اساساً روی نوتروفیل ها عمل مى كنند. BL-8 (كه اينك CXCL8 ناميده مى شود) نمونه تیپیک این گروه است. 8-IL توسط ماکروفاژهای فعال شده، سلولهای اندوتلیال، و انواع دیگر سلولها ترشح میشود و موجب فعال شدن و کموتاکسی نوتروفیلها می گردد: همچنین اثرات محدودی بر مونوسیتها و اتوزینوفیلها دارد. محصولات میکروبی و سیتوکینها به خصوص ۱-۱۱ و TNF مهم ترین القاکننده های آن هستند.

- کموکین های C-C دوریشه سیستئین حفاظت شده نخست را در کنار هم دارند. کموکینهای C-C عبارتنداز: پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت (CCL2 ،MCP-1)، اتوتاکسین (CCL11)، و پروتئین التهابی ماکروفاژ ۱۵۰ (MCI-۱۵ CCL3). ایس کموکینها اساساً به عنوان جاذبهای شیمیایی برای مونوسیتها، ائوزینوفیلها، بازوفیلها، و لنفوسیتها عمل میکنند. اگر چه بیشتر کموکینهای این گروہ عملکردھایی هم پوشان دارندائوتاکسین بے طور انتخابی اثوزینوفیلها را فرامیخوانند.
- کموکین های C فاقد نخستین و سومین سیستئین ها از جهار سیستئین حفاظت شده هستند. کموکینهای C (مثل

لنفوتاکتین، XCL1 بین دو سیستئین نخست، سه ریشه کموکینهای CX₃C بین دو سیستئین نخست، سه ریشه اسید آمینهای دارند. تنها عضو شناخته شده این گروه فراکتالکین (CX₃CL1) است.این کموکین به دو شکل وجود دارد: (۱) یک پروتئین متصل به سطح سلول که توسط سیتوکینهای التهابی پیش برنده چسبیدن قوی مونوسیتها و سلولهای التهابی پیش برنده چسبیدن قوی القا می شود و (۲) به شکل محلول مشتق از پروتئولیز پروتئین متصل بر غشا که برای همان سلولها فعالیت پروتئین متصل بر غشا که برای همان سلولها فعالیت جذب کنندگی شیمیایی بالایی دارد.

فعالیتهای کموکینها با واسطه اتصالشان به گیرندههای جفت شده با پروتئین G که هفت بار عرض غشا را طی میکنند انجام میشوند. این گیرندهها معمولاً دارای هم پوشانی در اختصاصی بودن لیگاند دارند و به طور کلی لکوسیتها گیرندههای متعددی بیان میکنند. همان طور که در فصل ۵ بحث شده است، برخی از گیرندههای کموکینی (CCR5،CXCR4) به عنوان گیرنده کمکی برای یک گلیکوپروتئین کپسول ویروسی عنوان گیرنده کمکی برای یک گلیکوپروتئین کپسول ویروسی ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) که عامل AIDS است عمل میکنند و به این ترتیب در فرآیند اتصال و ورود ویروس به درون سلولها دخیل هستند.

کموکینها به پروتئوگلیکانها متصل می شوند و با غلظتهای بالا در سطح سلولهای اندوتلیال و درون ماتریکس خارج سلولی نمایان می شوند. کموکینها دو عملکرد اساسی دارند:

- التهاب حاد. بیشتر کموکینها با اثر گذاشتن برروی لکوسیتها و افزایش میل ترکیبی اینتگرینها موجب تحریک چسبیدن لکوسیتها به اندوتلیوم می شوند و به همچنین در نقش مواد جاذب شیمیایی ظاهرمی شوند و به این صورت لکوسیتها را سمت محلهای عفونت یا آسیب بافتی هدایت میکنند. به این دلیل که جنبههایی از واکنش التهابی را میانجیگری میکنند گاهی وقتها کموکینهای التهابی نامیده می شوند. تولید آنها به وسیله میکروبها و سایر محرکها القا می شود.
- حفظ ساختار بافت. برخی از کموکینها توسط سلولهای استرومایی بافتها همواره تولید میشوند و گاهی وقتها کموکینهای هومنوستاتیک نامیده میشوند. این کموکینها انواع گوناگون سلولها را در مناطق مختلف آناتومیک بیافتها سازماندهی میکنند؛ میثلاً سازماندهی لنفوسیتهای B و T در نواحی مجزایی از طحال و گروههای لنفی (فصل ۵).

اگر چه نقش کموکینها در التهاب به خوبی شناخته شده است اما ثابت گردیده است که یافتن آنتگونیستهایی برای کموکینها جهت سرکوب التهاب کار دشواری است، شاید به این خاطر که این پروتئینها تنوع عملکردی زیادی دارند.

سایر سیتوکین های دفیل در التهاب هاد

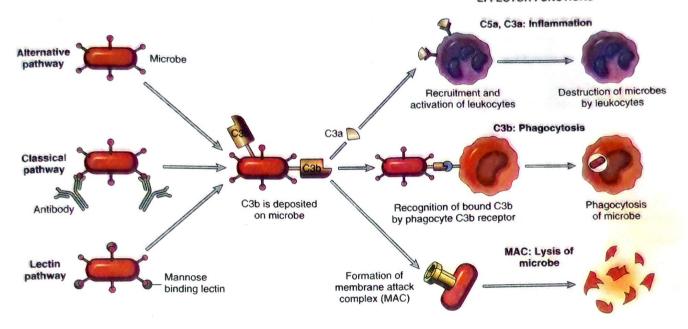
فهرست سیتوکینهای دخیل در التهاب بسیار عظیم است و پی در حال بیشتر شدن است. علاوه بر مواردی که پیش تر شرح داده شدند، دو مورد که بسیار مورد توجه قرار گرفتهاند عبارتند از: 6-۱۱ که توسط ماکروفاژها و سایر سلولها تولید می شود و در واکنشهای موضعی و سیستمیک دخیل است و می تقویت فراخوانی نوتروفیلها می شود. آنتاگونیستهای گیرنده آنتاگونیستهای گیرنده و تقویت فراخوانی نوتروفیلها می شود. آنتاگونیستهای گیرنده و آنتاگونیستهای گیرنده آنتاگونیستهای گیرنده و آنتاگونیستهای ایرده و سایر آنتاگونیستهای التهابی بسیار مؤثر هستند. اینترفرونهای نوع آکه بیماریهای التهابی بسیار مؤثر هستند. اینترفرونهای نوع آکه برخی از تظاهرات سیستمیک التهاب نقش دارند. سیتوکینها نقشهایی کلیدی در التهاب مزمن نیز ایفا می کنند؛ این موارد در ادامه این فصل بررسی خواهند شد.

سيستم كميلمان

سیستم کمپلمان مجموعهای از پروتئینهای محلول و گیرندههای غشایی آنها است که بیشتر در دفاع میزبان در مقابل میکروبها و واکنشهای التهابی پاتولوژیک ایفای نقش میکنند. بیش از ۲۰ پروتئین کمپلمان شناخته شدهاند که برخی از آنها از ۲۱ تا ۲۹ شماره گذاری شدهاند. این پروتئینها هم در ایمنی ذاتی وهم در ایمنی اکتسابی برای دفاع در مقابل پاتوژنهای میکروبی نقش ایفا میکنند. در فرآیند فعال سازی کمپلمان، چندین محصول از شکسته شدن پروتئینهای کمپلمان تولید میشوند که موجب افزایش نفوذپذیری عروقی، کموتاکسی، و اپسونیزاسیون میگردند. فعال سازی و عملکردهای کمپلمان در شکل ۲۰۳ میطور خلاصه نشان داده شده است.

پروتئینهای کمپلمان در پلاسما به شکل غیرفعال خود حضور دارند و بسیاری از آنها فعال میشوند تا به آنزیمهایی پروتئولیتیک تبدیل گردند که سایر پروتئینهای کمپلمان را تجربه میکنند؛ به این ترتیب یک آبشار آنزیمی شکل میگیرد که توانایی تقویتی فوق العادهای دارد. مرحله حیاتی در فعال سازی کمپلمان پروتئولیز سومین (و فراوان ترین) جزء یعنی C3 است.

EFFECTOR FUNCTIONS



شکل ۱۱-۳ فعالسازی و وظایف سیستم کمپلمان. فعال شدن کمپلمان توسط مسیرهای مختلف منجر به شکستن C3 می شود. وظایف سیستم کمپلمان توسط محصولات حاصل از شکستن C3 و سایر پروتئینهای کمپلمان و توسط کمپلکس حمله به غشا (MAC) میانجی گری می شود.

برش C3 به یکی از این سه شکل می تواند رخ دهد:

- مسیر کلاسیک که با تثبیت C1 به آنتیبادیِ (IgG یا IgM) متصل به آنتیژن آغاز میشود.
- مسیر جایگزین که به وسیله مولکولهای سطحی میکروبی
 (مثل اندوتوکسین یا LPS)، پلیساکاریدهای کمپلکس، و سایر مواد در غیاب آنتیبادی آغاز میشود.
- مسیر لکتین ^۳ که در آن لکتین متصل به مانوز پلاسمایی به کربوهیدراتهای موجود در سطح میکروبها متصل می شود و مستقیماً C1 را فعال می سازد.

هر سه مسیر فعالسازی کمپلمان منجر به شکلگیری آنزیمی به نام مبدل ⁶C3 میشوند که C3 را به در قطعه با عملکردی جداگانه به نام های C3a و C3b میشکند. C3a رها می شود و C3b به صورت کووالانسی به سلول یا مولکولی که کمپلمان در آن جا فعال شده است می چسبد. سپس C3b بیشتری به قطعاتی که قبل تر تولید شدهاند متصل می شود تا مبدل C5 را شکل دهند؛ قبل تر تولید شدهاند متصل می شود تا مبدل C5 را شکل دهند؛ این آنزیم C5 را می شکند تا C5a آزاد شود و C5b متصل به سطح سلول باقی بماند. C5b به اجزای بعدی (C6-C9) متصل می شوند و در نهایت موجب شکل گیری کمپلکس حمله به غشا می شوند و در نهایت موجب شکل گیری کمپلکس حمله به غشا فعالیت آنزیمی پروتئینهای کمپلمان چنان تقویت عظیمی ایجاد فعالیت آنزیمی پروتئینهای کمپلمان چنان تقویت عظیمی ایجاد

می کند که در عرض ۲ تا ۳ دقیقه میلیون ها مولکول C3b می توانند بر سطح یک میکروب رسوب کنند!

سیستم کمپلمان سه عملکرد اصلی دارد (شکل ۲۱-۳):

- التهاب. C5a و به میزان کمتری C4a و C5a محصولات به دست آمده از شکستن اجزای مربوطه کمپلمان هستند که رهاسازی هیستامین از ماست سل ها را تحریک میکنند و به این ترتیب نفوذپذیری عروقی را افزایش داده وموجب اتساع عروقی میگردند. این اجزای کمپلمان آنافیلاتوکسین نامیده می شوند چرا که اثراتی مشابه آن دسته از واسطههای ماست سل ها دارند که در واکنشی به نام آنافیلاکسی دخیل ماست سل ها دارند که در واکنشی به نام آنافیلاکسی دخیل میباشند (فـصل C5a). aمچنین C5a یک ماده جاذب شیمیایی برای نوتروفیل ها، مونوسیتها، ائوزینوفیل ها، و بازوفیل ها بـه حسـاب می آید. بـه علاوه C5a مسیر لیپواکسیژناز متابولیسم اسید آراشیدونیک را در نوتروفیل ها و مونوسیتها فعال می کند و به این ترتیب موجب رهاسازی واسطههای التهابی بیشتری می گردد.
- اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز. هنگامی که C3b و محصول شکستن آن یعنی iC3b غیر فعال) به یک دیواره

²⁻ alternative pathway

⁴⁻ C3 convertase

¹⁻ classical pathway3- lectin pathway

⁵⁻ anaphylatoxin

سلولی میکروبی ثابت شوند، در نقش اپسونینها ظاهر میشوند و موجب به پیش رفتن فاگوسیتوز توسط نوتروفیلها و ماکروفاژ میشوند؛ این سلولها برای این قطعات کمپلمان گیرندههایی در سطح خود دارند.

سراخهایی در غشای سلول، سلول را نسبت به آب و سوراخهایی در غشای سلول، سلول را نسبت به آب و یونها نفوذپذیر میکند ومنجر به مرگ اسموتیک آنها می شود (لیز). این عملکرد کمپلمان برای کشتن میکروبهایی با دیواره سلولی نازک (مثل باکتریهای نایسریا) بسیار حائز اهمیت است. از این رو نقص در اجزای انتهایی کمپلمان فرد را مستعد عفونت با گونههای مننگوکوک و گونوکوک نایسریا میکند. در بیماران مبتلا به نقص کمپلمان، این میکروبها می توانند عفونتهای منتشر شدیدی را ایجاد کنند.

فعالسازی کمپلمان به شدت توسط پروتئینهای تنظیمی مرتبط با سلول و موجود در گردش خون کنترل می شود. پروتئینهای تنظیمی مختلف تولید قطعات فعال کمپلمان را مهار میکنند یا قطعات رسوب یافته بر سطح سلولها را پاکسازی میکنند. این تنظیم کنندهها بر سطح سلولهای طبیعی میزبان می شوند و به این ترتیب از آسیب دیدن بافتهای سالم در محلهای فعالسازی کمپلمان جلوگیری می کنند. هنگامی که مقادیر فراوانی از کمپلمان بر سطح سلولها و بافت رسوب کند، پروتئینهای تنظیمی (در ایفای نقششان) شکست می خورند؛ پروتئینهای تثبیت کننده کمپلمان را علیه آنتی ژنهای سلول و افراد مبتلا آنتی بادیهای تثبیت کننده کمپلمان را علیه آنتی ژنهای سلول و بافت خودی تولید می کنند (فصل ۵). مهم ترین پروتئینهای بافت خودی تولید می کنند (فصل ۵). مهم ترین پروتئینهای تنظیمی عبارتند از:

- مهارکننده C1 فعال سازی C1 را متوقف می کند؛ C1 نخستین پروتئین در مسیر کلاسیک کمپلمان است. کمبود ارثی این مهارکننده علت بیماری آنژیو ادم ارثی است.
- عامل تسریع کننده فرسایش (DAF) و CD59 دو پروتئین عامل تسریع کننده فرسایش (DAF) و (DAF) به هستند که به وسیله یک لنگر گلیکوفسفاتیدیلی (GPI) به غشاهای پالاسمایی متصل می شوند. DAF از تشکیل مبدلهای C3 جلوگیری می کند و CD59 شکل گیری مسلمل را مهار می کند. کمبود اکتسابی آنزیمی که لنگرهای GPI را تولید می کند منجر به کمبود این تنظیم کنندهها و فعال شدن بیش از حد کمپلمان و لیز گلبولهای قرمز می شود؛ گلبولهای قرمز نسبت به لیز سلولی با واسطه می شود؛ گلبولهای قرمز نسبت به لیز سلولی با واسطه کمپلمان حساس هستند. این رویداد منجر به بروز بیماری ای به نام هموگلوینوری حمله ای شبانه (PNH)

می شود (فصل ۱۲).

سایر پروتئینهای تنظیمی کمپلمان با انجام پروتئولیز اجزای فعال کمپلمان را برش میدهند. به عنوان نمونه فاکتور H یک پروتئین پلاسمایی است که به عنوان یک عامل کمکی در پروتئولیز مبدل C3 نقش ایفا میکند؛ کمبود آن موجب فعالیت بیش از حد کمپلمان می شود. جهشهای رخ داده در فاکتور H با یک بیماری کلیوی به نام سندرم همولیتک اورمیک (فصل ۱۴) و نیز با نفوذپذیری افزایشیافته عروق شبکیه در دژنراسیون مرطوب ماکولای چشم مرتبط هستند.

سیستم کمپلمان به روشهای مختلفی در ایجاد بیماری نقش دارد. فعالسازی کمپلمان به وسیله آنتیبادیها یا کمپلکسهای آنتیژن ـ آنتیبادی رسوب یافته بر روی سلولها و بافتهای میزبان یک مکانیسم مهم در ایجاد آسیب سلولی و بافتی است (فصل ۵). کمبودهای ارثی پروتئینهای کمپلمان حساسیت نسبت به عفونتها را افزایش میدهند و همان طور که پیش از این ذکر شد، کمبودهای پروتئینهای تنظیمی موجب طیفی از اختلالات میگردند.

ساير واسطههاى التهاب

عامل فعال كننده يلاكت

PAF یک میانجی مشتق از فسفولیپید است که به عنوان عامل مسبب تجمع پلاکتی کشف شد ولی امروزه نقشهای التهابی متعددی برای آن یافت شده است. طیف گوناگونی از سلولها از جمله خود پلاکتها، بازوفیلها، ماست سلها، نوتروفیلها، ماکروفاژها، و سلولهای اندوتلیال میتوانند PAF را بسازند. PAF علاوه بر تجمع پلاکتی موجب انقباض عروقی و انقباض برونش میشود و در غلظتهای پایین، عروق را متسع و نفوذپذیری آنها را افزایش میدهد. به غیر از این عملکردهای ثابت شده، کارآزماییهای انجام شده برروی آنتاگونیستهای PAF در شرایط مختلف التهابی ناامیدکننده بودهاند.

ممسولات انعقار

مطالعاتی که بیش از ۵۰ سال پیش انجام گرفتند نشان دادند که مهار انعقاد، واکنش التهابی نسبت به برخی میکروپها را کاهش میدهد؛ این یافته منجر به پیدایش این عقیده شد که انعقاد و

¹⁻ decay accelerating factor

²⁻ paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

³⁻ platelet-activating factor

التهاب فرأیندهایی مرتبط به هم هستند. این دیدگاه با کشف گیرندههای فعال شونده توسط پروتثاز (PARs) که به وسیله ترومبین (پروتئازی که برای تشکیل لخته فیبرینی، فیبرینوژن را می شکنند) فعال می شوند، تقویت گشت. PARها بر روی لكوسيتها بيان مي شوند كه مطرحكننده نقش أنها در التهاب است؛ اما شناخته شده ترین نقش آنها در پلاکتها است، جایی که فعال شدن PAR توسط ترومبین (PAR به عنوان گیرنده ترومبین شناخته می شود) یک آغازکنندهٔ بالقوه تجمع پلاکتی در جریان فرآیند شکلگیری لخته به حساب میآید (فصل ۴). در حقیقت تفکیک انعقاد و التهاب دشوار است، چرا که تقریباً تمام شکلهای آسیب بافتی که منجر به انعقاد میشوند التهاب را نیز القا میکنند و التهاب تغییراتی را در سلولهای اندوتلیال ایجاد می کند که احتمال انعقاد غیرطبیعی (ترومبوز، در فصل ۴ شرح داده شده) را افزایش میدهند. اینکه آیا محصولات انعقاد به خودی خود نقش چشمگیری در تحریک التهاب دارند یا خیر هنوز به خوبی مشخص نشده است.

کینین حا

کینینها پپتیدهایی وازواکتیو هستند که در اثر عملکرد پروتئازهایی ویژه به نام کالیکرئین آ از پروتئینهایی پلاسمایی به نام کینینوژن آ مشلق میشوند. آنزیم کالیکرئین یک پیشساز گلیکوپروتئین موجود در پلاسما به نام کینینوژن با وزن مولکولی بالا را میشکند و برادیکینین تولید میکند. برادیکینین نفوذپذیری عروقی را افزایش میدهد و موجب انقباض عضله نفوذپذیری عروق خونی، و بروز درد در صورت تزریق شدن به صاف و اتساع عروق خونی، و بروز درد در صورت تزریق شدن به داخل پوست میشود. این اثرات مشابه اثرات هیستامین هستند. عملکرد برادیکینین کوتاهمدت است چرا که به سرعت توسط آنزیمی به نام کینیناز غیر فعال میشود. در برخی از اشکال واکنشهای آلرژیک مثل آنافیلاکسی، برادیکینین به عنوان واسطه عمل میکند.

نوروپپتيرها

نوروپپتیدها به وسیله اعصاب حسی و لکوسیتهای مختلفی ترشح می شوند و ممکن است در آغاز و تنظیم پاسخهای التهابی نقش ایفا کنند. این پپتیدهای کوچک عبارتند از ماده 9 و نوروکینین 0 که در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی تولید می گردند. رشتههای عصبی حاوی ماده 9 در ریه و دستگاه گوارش حضور پر رنگی دارند. ماده 9 عملکردهای زیستشناختی بسیاری دارد از جمله انتقال پیامهای درد، تنظیم فشار خون، تحریک ترشح هورمون به وسیله سلولهای اندوکرین، و افزایش نفوذپذیری عروق.

واكنش التهابي	واسطههای اصلی
اتساع عروقى	هیستامین پروستاگلاندینها
افزایش نفوذپذیری عروقی	هیستامین C3a و C5a (بازآزادسازی آمینهای
	وازواكتيو از ماست سلها و ساير
	سلولها)
	E_4 و D_4 ، C_4 لکوترینهای های C_4
كـموتاكسي، فراخواني و	IL-1 ,TNF
فعال سازي لكوسيت	كموكينها
	C5a ₉ C3a
	لکوترین B ₄
تب	TNF JL-1
	<u>پروستاگلاندین</u> ها
درد	پروستا گلاندین ها
	براد <i>ی کی</i> نین
اسیب بافتی	آنزيمهاي ليزوزومي لكوسيتها؛
	گونههای واکنشگر اکسیژن

زمانی که لوئیس نقش هیستامین در التهاب را کشف کرد به نظر میرسید یک میانجی کافی است. امروزه ما در میان این واسطهها غوطهور شدهایم! در عین حال از میان این مجموعه بزرگ احتمالاً واسطههای اندکی بیشترین اهمیت را در واکنشهای التهابی حاد درون بدن دارا هستند و این موارد در جدول ۸-۳ خلاصه شدهاند. این فهرست تا حدودی منطبق بر اثرات ضد التهابی مشاهده شده از آنتاگونیستهای این مولکولها است؛ این امر اهمیت زیستشناسی پایه را در طب بالینی نشان می دهد. فراوانی واسطهها و عملکردهایشان ما را مطمئن می کند که این پاسخ حفاظتی استوار باقی می ماند و به راحتی از کار نمی افتد.

خلاصه

عملكردهاي واستطههاي اصلي التهاب

آمینهای موثر بر عروق (وازواکتیو) به خصوص
 هیستامین: اتساع عروقی و افزایش نفوذپذیری عروق

¹⁻ protease-activated receptors

²⁻ kallikrein

⁴⁻ substance P

³⁻ kininogen5- neurokinin A

- متابولیتهای اسید آراشیدونیک (پروستاگلاندینها و لکوترینها)؛ اشکال متعددی وجود دارند و در واکنشهای عروقی، کموتاکسی لکوسیتها، و سایر واکنشهای التهابی دخیل هستند؛ به وسیله لیپوکسینها آنتاگونیزه میشوند.
- سیتوکینها: پروتئینهایی که به وسیله انواع بسیاری از سلولها تولید میشوند؛ معمولاً در دامنه کوتاهی عمل میکنند؛ اثرات متعددی را میانجی گری میکنند به خصوص فراخوانی لکوسیتها و مهاجرت آنها؛ مهم ترین آنها در التهاب حاد عبارتند از TNF، 1-II، و کموکینها.
- پروتئینهای کمپلمان: فعالسازی سیستم کمپلمان توسط میکروبها یا آنتیبادیها باعث تولید محصولات متعددی در نتیجه شکسته شدن پروتئینها میشود؛ این محصولات مسئول کموتا کسی لکوسیتها، اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز میکروبها و سایر ذرات و کشتن سلول هستند.
- کینینها: از شکسته شدن پیشسازها در اثر پروتئولیز تولید میشوند؛ واسطه واکنش عروقی و درد هستند.

الگوهای ریختشناسی التهاب حاد

ویژگیهای ریختشناسی واکنشهای التهابی حاد عبارتند از گشاد شدن عروق خونی کوچک و تجمع لکوسیتها و مایعات در بافت خارج عروقی. واکنشهای سلولی و عروقی مسئول علایم و نشانههای پاسخ التهابی هستند. جریان خون افزایش یافته ناحیه آسیب دیده و افزایش نفوذپذیری عروقی باعث تجمع خارج عروقی مایع غنی از پروتئینهای پلاسما (۱دم) میشود و به این ترتیب موجب بروز قرمزی (rubor)، گرمی (calor)، و تورم است لکوسیتهایی که به وسیله عامل مهاجم یا واسطههای درونزاد فراخوانده شده و فعال گشتهاند، متابولیتهایی سمی و پروتئازهایی را به خارج از سلول رهاسازی کنند و به این ترتیب موجب آسیب بافتی و از دست رفتن عملکرد بشوند (functio) موجب آسیب بافتی و از دست رفتن عملکرد بشوند (functio) پروستاگلاندینها، نوروپپتیدها، و سیتوکینها یکی از علایم درد (dolor)) است.

اگر چه این جنبههای عمومی، ویژگیهای بیشتر واکنشهای التهابی حاد هستند، اغلب الگوهای ریختشناسی به



شکل ۱۲-۳ التهاب سروزی. تصویر با بزرگنمایی کم از مقطع عرضی یک تاول پوستی که جدا شدن اپیدرم از درم را در اثر تجمع موضعی مایع سروز نشان می دهد.

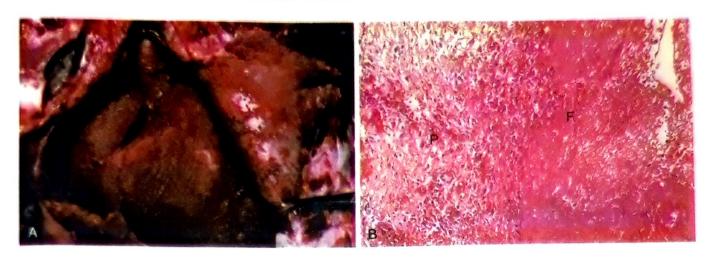
خصوصی بر روی آنها سوار می شوند البته بسته به شدت واکنش، علت اختصاصی آن، و بافت یا محل به خصوص درگیر شده. اهمیت شناخت الگوهای کلی و میکروسکوپی التهاب در این است که این الگوها اغلب سرنخهایی ارزشمند از علت زمینهای در اختیار ما می گذارند.

التهاب سروزي

التهاب سروز با اگزوداسیون مایعی که محتوای سلولی اندکی دارد مشخص می شود؛ این مایع به داخل فضاهایی وارد می شود که یا در اثر وارد آمدن آسیب به ایی تلیوم سطحی به وجود آمدهاند و یا حفراتی از بدن هستند که پوشیده از پریتوئن، یلور، یا پـریکارد مى باشند. به طور معمول مايع موجود در التهاب سروز بهوسيله ارگانیسمهای مخرب عفونی نشده است وفاقد تعداد زیادی لكوسيت است (لكوسيتها تمايل دارند التهاب چركى ايجاد كنند که در ادامه شرح داده شده است). در حفرههای بدن مایع ممکن است از پلاسما مشتق شود (در نتیجه نفوذپذیری افزایش یافته عروق) و یا ممکن است از ترشحات سلولهای مزوتلیال سر چشمه بگیرد (در نتیجه آزردگی موضعی)؛ تجمع مایع در این حفرات افیوژن نامیده میشود. (افیوژنهای حاوی ترانسودا در شرایط غیرالتهابی نیز تشکیل می گردند مثلاً در کاهش برون ده خون در نارسایی قلبی، یا کاهش سطوح پروتئین پلاسما در برخی از بیماریهای کلیه و کبد.) تاول یوستی ایجاد شده در اثر سوختگی یا عفونت ویروسی نشان دهنده تجمع مایع سروز در داخل یا بلافاصله زیر اپیدرم آسیبدیده یوست است (شکل .(4-17

التهاب فيبريني

اگزودای فیبرینی زمانی تشکیل میشود که نشت عروقی زیاد باشد



شعکل ۱۳–۳ پریکاردیت فیبرینی. (A) رسوب فیبرین بر روی پریکارد. (B) یک شبکه از اگزودای فیبرینی صورتی رنگ (F) که سطح پریکاود را میپوشاند (P).

یا یک محرک پیش انعقادی موضعی وجود داشته باشد. با افزایش شدید نفوذپذیری عـروقی پـروتئینهای دارای وزن مـولکولی بالاتر نظیر فیبرینوژن از جریان خون خارج می شوند، فیبرین شکل می گیرد و در فضای خارج سلولی ته نشین می شود. اگزودای فیبرینی ویژگی التهاب رخ داده در حفرات پوشیده شده بدن مانند مننژ، پریکارد (شکل ۱۳۸-۳)، و پلور است. از لحاظ بافتشناسی فیبرین به صورت شبکهای از رشتههای ائوزینوفیلی و برخی اوقات به صورت یک لخته بیشکل دیده می شود (شکـل ۱۳۵–۳). ممکن است اگـزوداهـای فـیبرینی در اثـر فيبرينوليز حل بشوند و توسط ماكروفاژها پاكسازي گردند. اگر فيبرين از بين نرود، با گذشت زمان ممكن است رشد فیبروبالاستها وعروق خونی را درون خود تحریک کند و به این شکل بافت جوشگاهی (اسکار) ایجاد گردد. تبدیل شدن اگزودای فیبرینی به بافت جوشگاهی (سازماندهی) در حفره پریکاردی منجر به ضخیم شدن فیبری و کدر پریکارد و اپیکارد در محل اگزوداسیون می شود و اگر فیبروز گسترده باشد، فضای پریکاردی را محدود می کند.

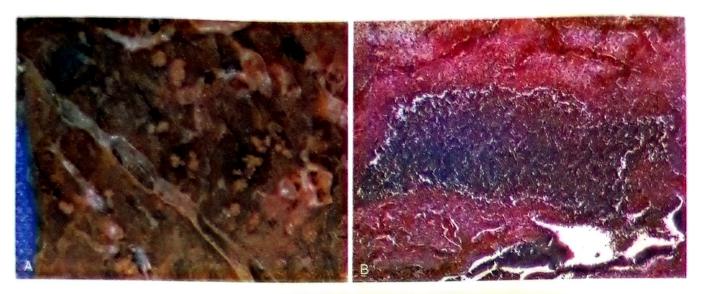
التهاب چرکی (عفونی)، آبسه

التهاب چرکی با تشکیل چرک مشخص میشود؛چرک اگزودایی است که حاوی نوتروفیلها،بقایای مایع سلولهای نکروزه ومایع ادم تشکیل شده است. شایع ترین علت التهاب چرکی (یا عفونی) عفونت با باکتریهایی است که ایجاد نکروز میعانی بافتی میکنند (مثل استافیلوکوکها)؛ این پاتوژنها باکتریهای پیوژن (تولیدکننده چرک) نامیده میشوند. آپاندیسیت حاد مثالی شایع از التهاب حاد عفونی است. آبسهها تجمعاتی موضعی از چرک

هستند که در اثر عفونت نهفته در یک بافت، اندام یا فضای محدود ایجاد می شوند. آبسه ها در اثر کاشته شدن باکتری های پیوژن در یک بافت ایجاد می شوند (شکل ۱۴–۳). آبسه ها دارای یک ناحیه مرکزی هستند که به صورت توده ای متشکل از لکوسیت ها و سلول های بافتی نکروزه به نظر می رسد. معمولاً ناحیه ای متشکل از نوتروفیل های باقی مانده این کانون ناحیه ای کانون نکروتیک را احاطه می کند و در بیرون از این ناحیه اتساع عروقی و تکثیر سلول های پارانشیمی و فیبروبلاستی دیده می شود که نشان دهنده التهاب مزمن و ترمیم است. با گذشت زمان ممکن است آبسه به وسیله بافت همبندی محصور شود و در نهایت کاملاً با آن جایگزین گردد. زمانی که آبسه ها پایدار باقی بمانند یا در مکان هایی حیاتی (مانند مغز) حضور داشته باشند باید به روش جراحی تخلیه گردند.

زخمها (اولسرها)

یک زخم نقصی موضعی یا حفرهای ایجاد شده در سطح یک اندام یا بافت است که در اثر ریزش (پوستهریزی) بافت ملتهب نکروزه ایجاد شده است (شکل ۱۵–۳). تشکیل زخم (اولسراسیون) تنها زمانی رخ می دهد که نکروز بافتی و التهاب ناشی از آن در یک سطح یا نزدیک آن وجود داشته باشد. در بیشتر موارد زخم در این محلها دیده می شود: (۱) مخاط دهان، معده، روده، یا مجرای ادراری ـ تناسلی و (۲) پوست و بافت زیر جلدی در اندام تحتانی در افراد سالخورده که دچار اختلالات گردش خون تحتانی در افراد سالخورده که دچار اختلالات گردش خون هستند و این اختلالات ایشان را مستعد نکروز ایسکمیک منتشر



شعکل ۱۴–۳ التهاب چرکی. به همراه تشکیل آبسه. (A) آبسههای متعدد باکتریایی در ریه (پیکانها) در بیمار مبتلا به برونکوپنومونی. (B) آبسه حاوی نوتروفیلها و بقایای سلولی است، و توسط عروق خونی محتقن احاطه شده است.

میکند. اغلب در زخمها التهاب حاد و مزمن با هم دیده می شوند مشلاً در زخمهای پیتیک معده یا دئودنوم و زخمهای دیابتی پاها. در جریان مرحله حاد ارتشاح شدید پلیمورفونوکلئار و اتساع عروقی در حاشیههای نقص ایجاد شده دیده می شود. با مزمن شدن زخم در حاشیهها و قاعده زخم فیبروبلاستها تکثیر می شوند، بافت جوشگاهی شکل می گیرد، و لنفوسیتها، ماکروفاژها و سلولهای پلاسمایی تجمع می یابند.

نتايج التهاب حاد

اگر چه همان طور که انتظار می رود متغیرهای بسیاری فرایند پایه التهاب را تحت تاثیر قرار می دهند از جمله ماهیت و شدت آسیب، محل و بافت آسیب دیده، و پاسخگویی میزبان؛ واکنشهای التهابی حاد معمولاً یکی از سه سرنوشت زیر را پیدا میکنند (شکل ۱۶–۳):

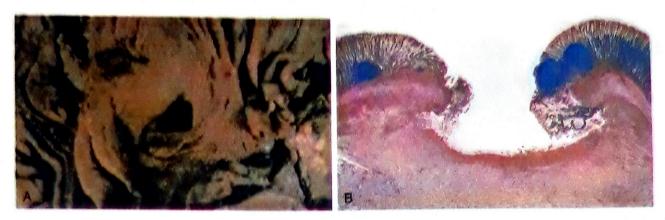
التهابی پس از اینکه موفق به حذف عامل مهاجم شدند، با ترمیم محل التهاب حاد به حالت طبیعی، خاتمه می یابند. این روند ترمیم نام دارد و زمانی که آسیب محدود است یا عمر کوتاهی دارد یا زمانی که تخریب بافتی اندکی رخ داده و سلولهای پارانشیمی آسیب دیده می توانند تکثیر شوند، نتیجه معمول خواهد بود. ترمیم شامل پاکسازی بقایای سلولی و میکروبها به وسیله ماکروفاژها و باز جذب مایع ادم به وسیله سیستم لنفاوی می باشد.

- التيام يافتن با جايگزين شدن بافت همبند (تشكيل بافت جوشگاهي يا فيبروز). اين اتفاق پس از يک تخريب بافتي قابل توجه رخ مي دهد؛ زماني كه اسيب التهابي بافتهايي را درگير مي كند كه توانايي تكثير ندارند يا زماني كه اگزوداي فيبريني قابل توجهي در بافت يا حفرات سروزي (پلور و پريتوئن) وجود دارد به طوري كه به شكل مناسب قابل پاكسازي نيست. در تمام اين شرايط بافت همبند به داخل ناحيه آسيب يا اگزودا رشد مي كند و آن را به تودهاي از بافت فيبرو تبديل مي كند.
- پیشرفت پاسخ به سمت التهاب مزمن. انتقال از مرحله حاد به مزمن زمانی رخ می دهد که پاسخ التهابی حاد بر طرف نشود؛ یا به دلیل پایدار ماندن عامل آسیب رسان یا به دلیل برخی تداخلات با فرایند طبیعی التیام.

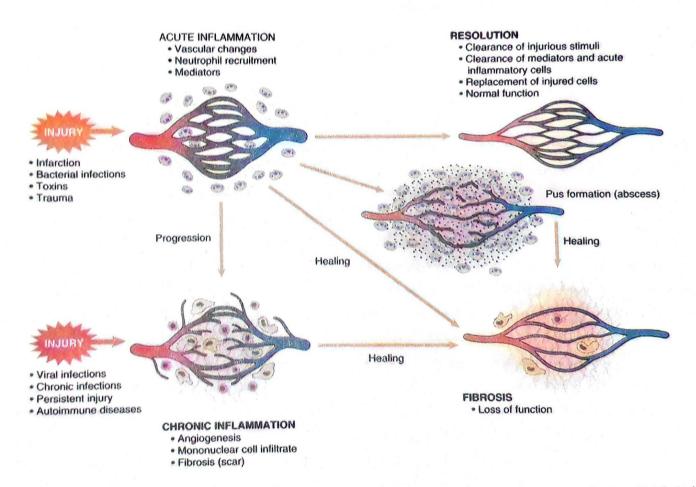
التهاب مزمن

التهاب مزمن پاسخی با مدت زمان طولانی است (هفته یا ماهها) که در آن التهاب، آسیب بافتی، و تلاش برای ترمیم هم زمان و با نسبتهایی متفاوت وجود دارند. همانطور که پیش از این گفته شد التهاب مزمن ممکن است به دنبال التهاب حاد رخ دهد، یا ممکن است خیلی بی سرو صدا (مثل آتشی که بدون شعله تنها دود میکند) شروع شود و گاهی اوقات پیشرونده باشد؛ یعنی فرآیندی بدون داشتن هرگونه نشانهای از واکنش حاد قبلی.





شعکل ۱۵-۳ ریخت شناسی زخم. (A) یک زخم مزمن در دوازدهه. (B) مقطع عرضی یک زخم دوازدهه با بزرگنمایی کم با یک اگزودای التهابی حاد در قاعده زخم.



شبكل ۱۶-۳ نتايج التهاب حاد: بر طرف شدن، التيام با فيبروز، يا التهاب مزمن. اجزاي واكنشهاي مختلف و نتايج عملكردي شان فهرست شده است.

علل التهاب مزمن

التهاب مزمن در شرایط زیر رخ می دهد:

عفونتهای پایدار با میکروارگانیسمهایی که ریشه کنی آنها دشوار است مثل مایکو باکتریها، برخی ویروسها، قارچها انگلها این ارگانیسمها اغلب واکنشی التهابی را برمیانگیزند که افزایش حساست نوع تأخیری نامیده می شود (فصل ۵). پاسخ التهابی گاهی اوقات الگوی خاصی به خود

میگیرد که التهاب گرانولوماتوز انام دارد (در ادامه توضیح داده شده است). در سایر موارد التهاب حاد برطرف نشده و به التهاب مزمن تبدیل می شود؛ مثلاً زمانی که یک عفونت حاد باکتریایی ریه به یک آبسه ریوی مزمن تبدیل می گردد. بیماریهای ازدیاد حساسیت التهاب مزمن نقش مهمی در

^{1 -} granulomatous inflammation

²⁻ hypersensitivity diseases

موجب بیماری میشوند. چنین بیماریهایی ممکن است الگوهای ریختشناسیای از خود نشان بدهند که مخلوطی از التهاب حاد و مزمن باشند چرا که ویژگی آنها دورههای مکرر التهاب است. در مراحل انتهایی ممکن است فیبروز

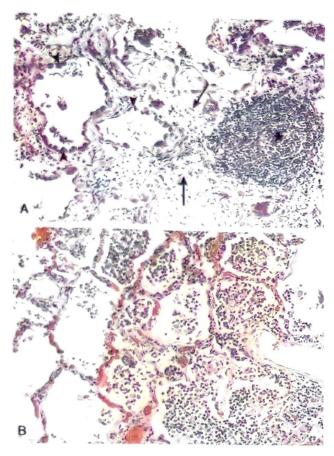
- مواجهه طولانی مدت با مواد بالقوه سمی درونزاد یا برونزاد.
 مثالی از یک عامل برونزاد ذرات سیلیس هستند که مادهای
 بیجان و غیرقابل تجزیه است و زمانی که برای مدتی
 طولانی استنشاق شود باعث ایجاد یک بیماری التهابی در
 ریه به نام سیلیکوز می شود (فصل ۱۳). آترو اسکلروز (فصل
 ۱۰) فرآیند التهابی مزمنی است که دیواره شریان را تحت
 تأثیر قرار می دهد؛ احتمال داده می شود حداقل تا حدودی در
 اثر تولید بیش از حد و رسوب بافتی کلسترول و سایر
 لیپیدهای درونزاد ایجاد می شود.
- مـمکن است بـرخـی اشکـال التـهاب مـزمن در پاتوژنز بیماریهایی نقش داشته باشند که از نظر قـراردادی جـزٔ اختلالات التهابی دسـتهبندی نـمیشوند. ایـن بـیماریها عبارتند از اختلالات نورودژنراتیو مـانند بـیماری الزایـمر، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ مـرتبط بـا آن، و بـرخـی سرطانها که واکنشهای التهابی در آنها موجب پیشرفت تومور میشود. نقش التهاب در این شرایـط در فـصلهای مربوطه مورد بررسی قرار میگیرد.

جنبههای ریختشناسی

غلبه پيدا كند.

بر خلاف التهاب حاد که با تغییرات عروقی، ادم، و ارتشاح غالب نوتروفیلی مشخص می شود، التهاب مزمن با مشخصات زیر شناخته می شود:

ارتشاح سلولهای تکهستهای از جمله ماکروفاژها،
 لنفوسیتها،و پلاسما سلها (شکل ۱۷-۳).



شدکل ۱۷-۳ (A) التهاب مزمن ریه که هر سه ویژگی مشخصه التهاب مزمن را از نظر بافتشناسی نشان می دهد: (۱) تجمع سلولهای التهابی مزمن (*)، (۲) تخریب پارانشیم (فضاهای پوشیده شده از اپی تلیوم مکسعبی جایگزین آلوئول طبیعی می شوند، نوک پیکانها)، و (۳) جایگزینی بافت همبند (فیبروز، پیکانها). (B) بر عکس در التهاب حاد ریه (برونکوپنومونی حاد) نوتروفیلها فضاهای آلوئولی را پر میکنند و عروق خونی محتقن هستند.

- تخریب بافتی که در اثر حضور پایدار عامل مهاجم یا به وسیله سلولهای التهابی القا می شود.
- تلاشهایی جهت التیام بخشیدن با جایگزینی بافت همبند به جای بافت آسیب دیده همراه با آنژیوژنز (تکثیر عروق خونی کوچک) و بهطور مشخص فیبروز.

از آن جایی که آنژیوژنز و فیبروز اجزای ترمیم زخم و التیام آن نیز هستند، در ادامه و در مبحث ترمیم بافتی مورد بحث قرار میگیرند.

سلولها و واسطههای التهاب مزمن

ترکیب ارتشاح لنفوسیتی، اَسیب بافتی، و فیبروز که مشخصه

¹⁻ angiogenesis

التهاب مزمن است حاصل فعال شدن موضعی چند نوع سلول و تولید واسطهها می باشد.

نقش ماكروفاژها

ما گروفاژها سلولهای غالب در بیشتر واکنشهای التهابی میزمن هستند که از ایین راهها با واکنش در ارتباط هستند: ترشح سیتوگینها و عوامل رشدی که بر روی سلولهای مختلفی عمل میکنند، تخریب مهاجمین خارجی و بافتها، فعال ساختن سایر سلولها به ویژه لنفوسیتهای ۲. ماکروفاژها فاگوسیتهای حرفهای هستند که به صورت فیلتری برای مواد ذرهای، میکروبها، و سلولهای سالخورده عمل میکنند. همچنین به عنوان سلولهای مجری تیز وارد عمل میشوند و در پاسخهای عنوان سلولهای مجری تیز وارد عمل میشوند و در پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال میکروبها را ریشه کن میکنند (فصل ایمنی سلولی و هومورال میکروبها را ریشه کن میکنند (فصل عهده دارند. در اینجا مروری خواهیم داشت بر زیستشناسی پایه ماکروفاژها از جمله تکامل آنها و پاسخهای عملکردیشان.

ماکروفاژها سلولهایی بافتی هستند که از سولهای بنیادی خونساز مغز استخوان و نیز در جریان مراحل اولیه تکامل از کیسه زرده رویانی و کبد جنینی مشتق میشوند (شکل ۱۸–۳). سلولهایی از این رده که در جریان خون حضور دارند تحت عنوان مونوسیتهاشناخته میشوند. به طور طبیعی ماکروفاژها به شکلی گسترده در بیشتر بافتهای همبند پخش شدهاند. علاوه بر این ماکروفاژها در مکانهای مشخصی از اندامها مانند کبد (که در آن جا سلولهای کوپفر انامیده میشوند)، طحال و گرههای در آن جا سلولهای کوپفر انامیده میشوند)، طحال و گرههای لنفی (هیستیوسیتهای سینوسی آ)، دستگاه اعصاب مرکزی (سلولهای میکروگلیال آ)، و ریهها (ماکروفاژهای آلوثولی) نیز یافت میشوند. این سلولها در کنار هم سیستم فاگوسیت تک یافت میشوند. این سلولها در کنار هم سیستم فاگوسیت تک هسته ای را تشکیل میدهند که در گذشته (به غلط) سیستم را تیکولواندوتلیال نامیده می شد.

در واکنشهای التهابی پیشسازهای موجود در مغز استخوان به مونوسیتها تبدیل میشوند، سپس این مونوسیتها وارد جریان خون شده و به بافتهای مختلف مهاجرت میکنند و به ماکروفاژها تمایز میابند. ورود مونوسیتهای خون به بافتها توسط همان فاکتورهایی مدیریت میشود که مهاجرت نوتروفیلها را کنترل میکنند، مثل مولکولهای چسبندگی و کموکینها. نیمه عمر مونوسیتهای خونی در حدود یک روز است در حالی که طول عمر ماکروفاژهای بافتی چندین ماه تا چندین سال است. بنابراین با گذشت ۴۸ ساعت از زمان شروع التهاب، اغلب ماکروفاژها به جمعیت سلولی غالب در واکنشهای التهابی تبدیل میگردند. ماکروفاژهایی که در شرایط پایدار (در التهابی بافتی یا التهاب) در بافتها ساکن هستند، مثلاً نبود آسیب بافتی یا التهاب) در بافتها ساکن هستند، مثلاً

میکروگلیاها، سلولهای کوپفر، و ماکروفاژهای آلوئولی، در اوایل دوران رویانزایی از کیسه زرده یا کبد جنینی منشأ می گیرند، در بافتها تجمع مییابند، برای مدتی طولانی باقی میمانند و اساساً با تکثیر سلولهای ساکن جمعیت خود را بازسازی می کنند.

دو مسیر اصلی برای فعالسازی ماکروفاژها وجود دارند که مسیرهای کلاسیک^۴ و جایگزین^۵ نامیده میشوند (شکل ۱۹–۳). این که یک ماکروفاژ به خصوص کدام یک از این مسیرها را در پیش میگیرد به ماهیت پیامهای فعالکننده بستگی دارد.

فعال شدن کلاسیک ماکروفاژها ممکن است به وسیله محصولات میکروبی مثل اندوتوکسین القا شود که با به کارگیری TLRها و سایر حسگرها انجام میگیرد؛ همچنین ممکن است در اثر پیامهای رسیده از سلول T به خصوص سیتوکین ۱۶۲۸ در جریان پاسخهای ایمنی القا گردد. ماکروفاژهایی که به شکل کلاسیک فعال شدهاند (M1 نیز نامیده میشوند)، NO و ROS تولید میکنند و سطح آنزیمهای لیزوزومی را افزایش میدهند؛ تمام اینها توانایی ایشان را در کشتن ارگانیسههای بلعیده شده افزایش میدهد و سیتوکینهای محرک التهاب را ترشح میکند. این ماکروفاژها در دفاع میزبان در مقابل میکروبها و در بسیاری از واکنشهای التهابی نقش مهمی ایفا میکند.

فعال شدن ماکروفاژها از مسیر جایگزین (فرعی) توسط سیتوکینهایی به جز ۱FN القا می شود؛ مثل L-4 و سیتوکینهایی به جز ۱FN القا می شود؛ مثل L-13 و سایر سلولها تولید می شوند. این ماکروفاژها به طور فعال میکروب کش نیستند؛ در عوض عملکرد اصلی ماکروفاژهای فعال شده از مسیر جایگزین (M2) در ترمیم بافتی است. این ماکروفاژها عوامل رشدی را ترشح می کنند که موجب پیشرفت آنژیوژنز، فعال شدن فیبروبلاستها، و تحریک سنتز کلاژن می شوند.

این امر محتمل به نظر میرسد که در پاسخ به بیشتر محرکهای آسیبرسان، نخستین مسیر فعالسازی که وارد عمل می شود مسیر کلاسیک است که برای تخریب عوامل مهاجم طراحی شده است؛ در ادامه روش فعالسازی جایگزین وارد عمل می شود که ترمیم بافتی را آغاز می کند. با این حال چنین توالی دقیقی در بیشتر واکنشهای التهابی قابل اثبات نیست. به علاوه اگر چه مفهوم ماکروفاژهای M1 و M2 چهار چوب مناسبی برای درک ناهمگونی ماکروفاژها فراهم می کند، زیر جمعیتهای متعدد

²⁻ sinus histiocytes

⁴⁻classical

¹⁻ Kupffer cells3- microglial cells

⁵⁻ alternative

شکل ۱۸-۳ بلوغ فاگوسیتهای تکهستهای. (A) در جریان واکنشهای التهابی اکثریت ماکروفاژهای بافتی از پیشسازهای خونساز منشأ میگیرند. برخی از ماکروفاژهای ساکن بافتکه عمری طولانی دارند از پیشسازهای رویانی منشأ میگیرندکه در اوایل تکامل در بافتها تجمع مییابند. (B) ریختشناسی یک مونوسیت و ماکروفاژ فعال شده.

دیگری نیز توصیف شدهاند و زیرگروههای M1 و M2 ثابت نیستند.

تولیدات ماکروفاژهای فعال شده عوامل آسیبرسانی چون میکروبها راحذف میکنند و فرآیند ترمیم را آغاز میکنند، اما در کنار آن مسئول بخش عمدهای از آسیب بافتی در التهاب مزمن نیز هستند. چندین عملکرد ماکروفاژها در پیشرفت و تداوم التهاب مزمن و آسیب بافتی متعاقب آن نقش مرکزی دارند.

- ماکروفاژها واسطههای التهابی را ترشح میکنند، مثل سیتوکینها (TL-1 ،TNF، کیموکینها، و غییره) و ایکوزانوئیدها. بنابراین ماکروفاژها شروع و گسترش واکنشهای التهابی نقشی محوری دارند.
- ماکروفاژها آنتیژنها را در اختیار لنفوسیتهای T قرار میدهند و به پیامهای رسیده از جانب سلولهای T پاسخ میدهند و به این ترتیب یک حلقه باز خورد به وجود می آید که برای دفاع در مقابل بسیاری از میکروبها توسط پاسخهای ایمنی سلولی ضروری است. این برهمواکنشها در مبحث نقش لنفوسیتها در التهاب مزمن در ادامه این فصل مورد بررسی بیشتر قرار خواهند گرفت؛ همچنین

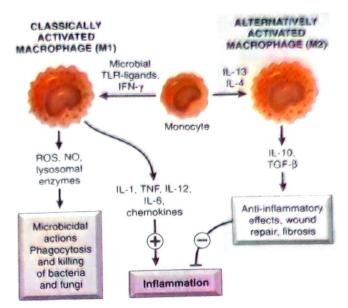
جزئیات بیشتری از این مبحث در فصل ۵ در زمان بررسی ایمنی سلولی مطرح خواهند شد.

ذخیره چشمگیر ماکروفاژها از مولکولهای میانجی آنها را به اعضایی قدرتمند در دفاع بدن در مقابل مهاجمین ناخواسته بدل کرده است، اما همان انبار مهمات (مولکولهای میانجی) در صورت فعال شدن نامناسب یا بیش از اندازه ماکروفاژها می تواند تخریب بافتی قابل توجهی را ایجاد کند. به خاطر همین فعالیتهای ماکروفاژها است که تخریب بافتی یکی از مشخصههای اصلی التهاب مزمن است.

در برخی موارد اگر عامل محرک بر طرف شود ماکروفاژها در نهایت ناپدید می گردند (یا می میرند یا از طریق جریان لنفاوی به گرههای لنفی میروند). در سایر موارد تجمع ماکروفاژی پایدار باقی می ماند؛ این امر در اثر فرا خوانده شدن مکرر آنها از جریان خون و تکثیر موضعی آنها در محل التهاب رخ می دهد.

نقش لنفوسيت ها

میکروبها و سایر آنتیژنهای محیطی لنفوسیتهای B و T را



شمکل ۱۹-۳ فعال شدن ما کروفاژ به روش کلاسیک و جایگزین (فرعی). محرکهای مختلفی منوسیتها/ ما کروفاژها را فعال می کنند تا به جمعیتهایی با عملکرد مجزا تبدیل شوند. ما کروفاژهایی که به روش کلاسیک فعال شده اند توسط محصولات میکروبی و سیتوکینها (به خصوص ۱۴۳۷) القا می شوند. آنها میکروبها و بافتهای مرده را فا گوسیت کرده و تخریب می کنند و می توانند واکنشهای التهابی را تقویت کنند. ما کروفاژهای فعال شده از روش جایگزین به وسیله سیتوکینهای دیگری القا می شوند و در ترمیم بافتی و برطرف شدن سیتوکینهای دیگری القا می شوند و در ترمیم بافتی و برطرف شدن التهاب نقش مهمی دارند.

فعال میکنند و این لنفوسیتها به نوبه خود موجب تقویت و گسترش التهاب مزمن میشوند. اگر چه عملکرد اصلی این لنفوسیتها میانجیگری ایمنی اکتسابی است که سیستم دفاعی در مقابل پاتوژنهای عفونی محسوب میشود (فصل ۵)، اما این سلولها اغلب در التهاب مزمن حضور دارند و هنگامی که فعال میشوند، التهاب به سمت تشدید شدن و پایداری پیش میرود. برخی از قوی ترین واکنشهای التهابی مزمن مانند التهاب گرانولوماتوز که در ادامه توضیح داده میشود، به پاسخهای لنفوسیتی وابسته هستند. ممکن است لنفوسیتها جمعیت لنفوسیتی وابسته هستند. ممکن است لنفوسیتها جمعیت سلولی غالب در التهاب مزمن باشند، همانند آن چه در بیماریهای خودایمنی و سایر بیماریهای افزایش حساسیتی مشاهده میشود.

لنفوسیتهای Tی +CD4 با اتکاء به تواناییشان در ترشح سیتوکینها، التهاب را به پیش میرانند و ماهیت واکنش التهابی را تحت تأثیر قرار میدهند. این سلولهای T بهطور عمده واکنش التهابی اولیه را که به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی با شناسایی میکروبها وسلولهای مرده القا شده است را تقویت

میکنند. سر زیرمجموعه از سلولهای آی +CD4 وجود دارند که سیتوکینهای متفاوتی را ترشح میکنند و انواع گوناگونی از التهاب را باعث میشوند.

- سلولهای T_H1 سیتوکین ۱FN را تولید می کنند که ماکروفاژها را از طریق مسیر کلاسیک فعال می کند.
- سلولهای T_H2، 4-II، 5-II، و 13-II را ترشح می کنند که اتوزینوفیلها را فراخوانده و فعال می کنند و نیز مسئول فعال سازی ماکروفاژها از طریق مسیر جایگزین هستند.
- سلولهای T_H17، T_H17 و سایر سیتوگینها را توشج میکنند که موجب القای ترشح کموکینهای مستول فراخوانی نوتروفیلها به (محل) واکنش، میشوند.

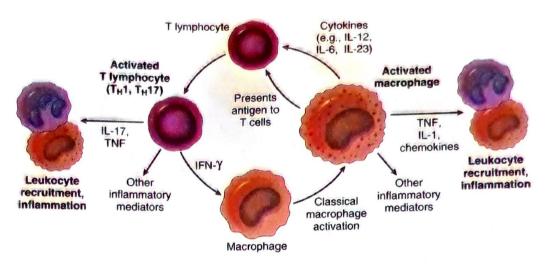
هم سلولهای T_H و هم سلولهای T_H در دفاع در مقابل انواع بسیاری از میکروبها و ویروسها ودر بیماریهای خود ایمنی در گیر هستند. سلولهای T_H در دفاع در مقابل کرمهای انگلی و در التهاب آلرژیک نقش دارند. این زیر گروههای سلول T و عملکردهایشان با جزئیات بیشتر در فصل Δ شرح داده شدهاند.

لنفوسیتها و ماکروفاژها تعاملی دو طرفه دارند واین تعاملات نقش مهمی در گسترش التهاب مزمن بازی میکنند (شکل ۲۰-۳). ماکروفاژها آنتیژنها را به سلولهای T عرضه میکنند، مولکولهایی غشایی (به نام کمک محرکها) را بیان میکنند که سلولهای T را فعال میکنند، و سیتوکینهایی میکنند که سلولهای T را قعال میکنند، و سیتوکینهایی سلول (12-۱2 و سایرین) را تولید میکنند که آنها نیز پاسخهای سلول T را تحریک مینمایند (فصل ۵). در عوض همان طور که پیش تر توضیح داده شد، لنفوسیتهای T فعال شده سیتوکینهایی تولید میکنند که ماکروفاژها را فراخوانده و فعال میکنند وبه این ترتیب به عرضه بیشتر آنتیژنها و ترشح میکنند وبه این ترتیب به عرضه بیشتر آنتیژنها و ترشح سیتوکینها کمک میکنند. نتیجه چرخهای از واکنشهای سلولی است که باعث شروع و تداوم التهاب مزمن میشود.

لنفوسیتهای B فعال شده و پلاسما سلهای تولیدکننده انتیبادی اغلب در محلهای التهاب مزمن حضور دارند این انتیبادیها ممکن است برای یک جسم خارجی پایدار یا آنتیژنهای خودی در محل التهاب یا علیه اجزای بافتی تغییریافته، اختصاصی میباشند. با این حال اختصاصی بودن وحتی اهمیت آنتیبادیها در بیشتر اختلالات التهابی مزمن آشکار نیست.

در برخی واکنشهای التهابی مزمن لنفوسیتهای تجمع یافته، سلولهای عرضه کننده آنتیژن، و پلاسما سلها گرد هم

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام



شکل ۳۰-۳ برهمکنشهای ماکروفاژ ـ لنفوسیت در التهاب مزمن. سلولهای T فعال شده سیتوکینهایی تولید میکنندکه ماکروفاژها را فرامیخوانند (TNF) ۲۰-۱۱، کموکینها) و یا ماکروفاژها را فعال میکنند (۱۲۳، ۱۲-۱۲، کموکینها) و یا ماکروفاژها را فعال میکنند (۱۲۳، ۱۲۰-۱۲) ماکروفاژهای فعال شده در عوض با عرضه آنتیژنها و از طریق سیتوکینهایی مثل IL-12، سلولهای T را تحریک میکنند.

می آیند تا ساختارهایی لنفوئید مشابه فولیکولهای موجود در گرههای لنفی را شکل بدهند. این ساختارها اندامهای لنفاوی ثالیه انمیده می شوند؛ این شکل از ارگانوژنز لنفاوی اغلب در سینوویوم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، در تیروئید بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، و در مخاط معده در بیماران مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری دیده می شود. این فرضیه مطرح بده است که شکلگیری موضعی اندامهای لنفاوی ممکن است باعث پایدار شدن واکنش ایمنی بشود، اما اهمیت این ساختارها هنوز روشن نیست.

ساير سلولها در التهاب مزمن

سایر انواع سلول ها ممکن است در التهاب مزمن القا شده توسط محرکهای به خصوصی غلبه داشته باشند:

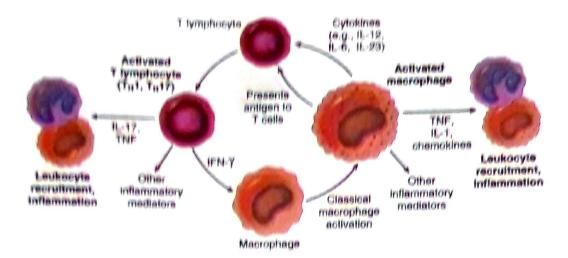
ائوزینوفیلها در واکنشهای ایمنی ایجاد شده با واسطه IgE و در عفونتهای انگلی غلبه دارند (شکل ۲۱-۳). فراخوانی آنها به وسیله مولکولهای چسبندگی انجام میشود که مشابه مولکولهای به کار گرفته شده توسط نوتروفیلها هستند؛ همچنین کموکینهای اختصاصی (مثل ائوتاکسین) مشتق از لکوسیتها و سلولهای اپی تلیال در فراخوانی آنها نقش دارند. ائوزینوفیلها گرانولهایی دارند که حاوی پروتئین اصلی بازی میباشند؛ این پروتئین یک پروتئین به شدت کاتیونی است که برای انگلها سمی بروتئین به سلولهای اپیتلیال میزبان نیز آسیب میباشد اما به سلولهای اپیتلیال میزبان نیز آسیب میرساند.این امر دلیل مفید بودن ائوزینوفیلها در کنترل میرساند.این امر دلیل مفید بودن ائوزینوفیلها در کنترل عفونتهای انگلی و در عین حال نقش داشتن آنها در

تخریب بافتی ناشی از واکنشهای ایمنی مانند آلرژیها می باشد (فصل ۵).

ماست سلها به شکل گستردهای در بافتهای همبندی منتشر شدهاند و در هر دو واكنش التهابي حاد ومزمن مشارکت میکنند. ماست سلها از پیش سازهای موجود در مغز استخوان منشأ مي گيرند. ماست سلها شباهتهاي بسیاری با بازوفیلهای موجود در گردش خون دارند، اما از بازوفیلها منشأ نمی گیرند، در بافت ساکن هستند و بنابراین نقشهای چشمگیرتری نسبت به بازوفیلها در واکنشهای التهابي رخ داده در بافتها ايفا ميكنند. ماست سلها (و بازوفیلها) بر سطح خود گیرنده FceRI را بیان می کنند که به بخش Fc آنتی بادی IgE متصل می گردد. در واکنش های افزایش حساسیتی فوری، IgE به گیرنده Fc ماست سلها که بهطور اختصاصی آنتیژن را شناسایی میکند متصل می شوند و سلول ها در پاسخ گرانول های خود را تخلیه مىكنند و واسطههايي هممچون هميستامين و پروستاگلاندینها را به بیرون رها می کنند (فصل ۵). این نوع پاسخ در جریان واکنشهای آلرژیک نسبت به غذاها، سم حشرات، یا داروها رخ می دهد و گاهی اوقات با نتایج فاجعهباري همچون شوک أنافيلاكسي همراه است. ماست سلها در واکنشهای التهابی مزمن نیز حضور دارند و از آن جایی که سیتوکینهای فراوانی را ترشح می کنند می توانند واكنشهاي التهابي را تقويت كنند.

¹⁻ tertiary lymphoid organs

²⁻ major basic protein



شعکل ۳۰-۴ برهمکنشهای ماکروفاژ دلنفوسیت در التهاب مزمن. سلولهای T فعال شده سیتوکین هایی تولید میکنند که ماکروفاژها را فرامی خوانند (TNF) ، TL-17 کموکینها) و یا ماکروفاژها را فعال میکنند (۱۲۳۸۷). ماکروفاژهای فعال شده در عوض با عرضه آنتی ژنها و از طریق سینوگین هایی طل IL-12، سلولهای T وا تحریک میکنند.

می آیند تا ساختارهایی لنفوئید مشابه فولیکولهای موجود در گردهای لنفی را شکل بدهند. این ساختارها اندامهای انفاوی ثانیه نامیده می شوند؛ این شکل از ارگانوژنز لنفاوی اغلب در سینوویوم بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، در تیروئید بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، و در مخاط معده در بیماران مبتلا به عفونت هلیکرباکتر پیلوری دیده می شود. این فرضیه مطرح شده است که شکلگیری موضعی اندامهای لنفاوی ممکن است باعث پایدار شدن واکنش ایمنی بشود، اما اهمیت این ساختارها هنوز روشن نیست.

ساير سلولها در التهاب مزمن

سایر انواع سلولها ممکن است در التهاب مزمن القا شده توسط محرکهای به خصوصی غلبه داشته باشند:

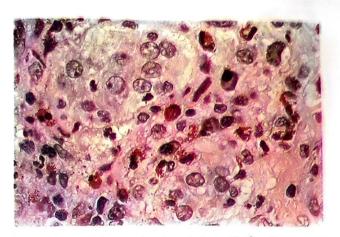
اتوزینوفیلها در واکنشهای ایمنی ایجاد شده با واسطه IgE و در عفونتهای انگلی غلبه دارند (شکل ۲۱-۲). فراخوانی آنها به وسیله مولکولهای چسبندگی انجام میشود که مشابه مولکولهای به کار گرفته شده توسط نوتروفیلها هستند؛ همچنین کموکینهای اختصاصی (مثل اثوتاکسین) مشتق از لکوسیتها و سلولهای اپی تلیال در فراخوانی آنها نقش دارند. اثوزینوفیلها گرانولهایی دارند که حاوی پروتئین اصلی بازی آ میباشند؛ این پروتئین یک پروتئین به شدت کاتیونی است که برای انگلها سمی پروتئین به شدت کاتیونی است که برای انگلها سمی میباشد اما به سلولهای اپیتلیال میزبان نیز آسیب میرساند.این امر دلیل مفید بودن اثوزینوفیلها در کنترل عفونتهای انگلی و در عین حال نقش داشتن آنها در

تخریب بافتی ناشی از واکنش های ایمنی مانند آلرژی ها می باشد (فصل ۵)،

ماست سلها به شکل گستردهای در بافتهای همبندی منتشر شدهاند و در هر دو واكنش التهابي حاد وسزمن مشارکت میکنند. ماست سلها از پیش سازهای موجود در مغز استخوان منشأ مي كيرند. ماست سلها شباهتهاي ہسپاری با بازوفیلهای موجود در گردش خون دارند، اما از بازوفیلها منشأ نمیگیرند، در بافت ساکن هستند و بنابراین نقشهای چشمگیرتری نسبت به بازوفیلها در واکنشهای التهابي رخ داده در بافتها ايفا ميكنند. ماست سلها (و بازوفیلها) بر سطح خود گیرنده FceRI را بیان میکنند که به بخش Fc آنتی بادی Egl متصل می گردد. در واکنش های افزایش حساسیتی فوری، IgE به گیرنده Fc ماست سلها که بهطور اختصاصی آنتیژن را شناسایی میکند متصل میشوند و سلولها در پاسخ گرانولهای خود را تخلیه مـــیکنند و واســطههایی هـــمچون هــیستامین و پروستاگلاندینها را به بیرون رها میکنند (فصل ۵). این نوع پاسخ در جریان واکنش های آلرژیک نسبت به غذاها، سم حشرات، یا داروها رخ میدهد و گاهی اوقات با نتایج فاجعهباري همچون شوک أنافيلاكسي همراه است. ماست سلها در واکنشهای التهابی مزمن نیز حضور دارند و از آن جایی که سیتوکینهای فراوانی را ترشح میکنند میتوانند واکنشهای التهابی را تقویت کنند.

I- tertiary lymphoid organs

²⁻ major basic protein



شمكل ۲۱-۳ يك كانون التهابي حاوى ائوزينوفيل هاى متعدد.

• اگرچه نوتروفیلها مشخصه التهاب حاد هستند، بسیاری از واكنشهاي التهابي مزمن كه براي ماهها ادامه يافتهانيد همچنان تعداد فراوانی نوتروفیل در محل خود دارند؛ این نوتروفیلها یا در اثر حضور پایدار میکروبها القا می شوند یا به وسیله سیتوکینها و سایر واسطههای تولید شده توسط ماکروفاژها و لنفوسیتهای T فعال شده القا میگردند. در عفونت باكتريايي مزمن استخوان (استئوميليت)، اگزوداي نوتروفیلی می تواند برای ماهها پایدار باقی بماند. نوتروفیلها در آسیب مزمن ایجاد شده در ریهها بر اثر سیگار و سایر محرکهای آسیبرسان نیز حائز اهمیت هستند (فصل ۱۳). این الگوی التهاب، [التهاب] حادسوار شده بر روی التهاب مزمن ا نامیده می شود.

التهاب كرانولوما توز

التهاب گرانولوماتوز شکلی از التهاب مرزمن است که با تجمع ما كروفاژهاى فعال شده اغلب همراه با لنفوسيتهاى T مشخص میشود و گاهی اوقات با نکروز مرکزی همراه است. ماکروفاژهای فعال شده ممكن است سيتوپلاسمي غالب پيدا كنند و به سلولهای اپی تلیال شبیه گردند که در این صورت سلولهای اپی تلویید تامیده می شوند. برخی از ماکروفاژهای فعال شده ممکن است با هم ادغام شوند و سلولهای غولآسای چند هستهای را به وجود بیاورند. تشکیل گرانولوم در واقع یک تلاش سلولی برای در بر گرفتن عاملی مهاجم است که ریشه کنی آن دشوار میباشد. در این تلاش لنفوسیتهای T به شدت فعال میگردند و منجر به فعالسازی ماکروفاژها میشوند که میتواند منجر به وارد أمدن أسيب به بافتهاي طبيعي بگردد.

دو نوع گرانولوم وجود دارد که از نظر پاتوژنز (اَسیبزایی) با يكديگر متفاوت مي باشند.

- گرانولومهای ایمنی در اثر عوامل گوناگونی ایجاد می شوند که توانایی القای یک واکنش ایمنی پایدار با واسطه سلول T را دارا باشند. این نوع از پاسخ ایمنی معمولاً زمانی تولید گرانولوم می کند که عامل محرک به سادگی قابل ریشه کنی نباشد مثلاً وجود یک میکروب پایدار یا انتی ژن خودی. در چنین پاسخهایی ماکروفاژها سلولهای T را فعال میکنند تا سيتوكينها را توليد نمايند؛ مثل L-2 كه با فعال كردن ساير $^{1}FN\gamma$ سلولهای ^{2}T موجب تداوم یافتن پاسخ می شود، و که ماکروفاژها را فعال میکند.
- گرانولومهای جسم خارجی در پاسخ به اجسام نسبتاً ساکن و در نبود پاسخهای ایمنی با واسطه سلول T دیده می شوند. بهطور معمول گرانولومهای جسم خارجی پیرامون موادی مانند تالک (مرتبط با سوءمصرف مواد به صورت داخل وریدی)، بخیهها، یا سایر رشتههایی که به اندازهای بزرگ هستند که فاگوسیتوز توسط یک ماکروفاژ را با شکست مواجه می کنند اما برانگیزاننده یک پاسخ ایمنی نیستند، مشاهده می شود. سلول های اپی تلیویید و سلول های غول آسا به سطح جسم خارجی می چسبند. معمولاً جسم خارجی را می توان در مرکز گرانولوم مشاهده کرد به خصوص اگر با نور قطبی (پلاریزه) به بررسی نمونه بپردازیم که در این صورت در محل جسمخارجی ممکن است دچار انکسار شود.

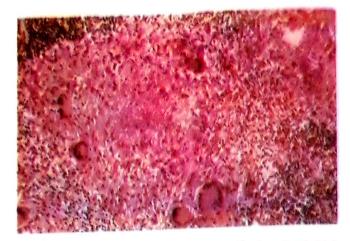
رىختشناسى

در نمونههای بافتی که به طور معمول با H&E رنگ آمیزی می شوند (شکل ۲۲-۳)، ماکروفاژهای فعال شده در گرانولومها دارای سیتوپلاسم گرانولر با حدود سلولی نامشخص هستند و سلولهای اپی تلیویید نام دارند. حلقهای از لنفوسیتها تجمع ما کروفاژهای اپیتلیوییدی را احاطه می کنند. گرانولومهای قدیمی تر ممکن است حلقهای از فیبروبلاستها و بافت همبندی در اطراف خود داشته باشند. بهطور شایع ولی نه همیشه، سلولهای غولآسای چندهستهای با قطر ۴۰ تا ۵۰ میکرومتر در گرانولومها یافت میشوند؛ این سلولها سلولهای غـولآسای <mark>لانگـهانس</mark>ٔ نامیده میشوند و حاوی یک توده عظیم از سیتوپلاسم و تعداد زیادی هسته میباشند. در گرانولوم هایی که به علت برخی از ارگانیسمهای عفونتزای خاص ایجاد میشوند (که

¹⁻ acute on chronic inflammation

³⁻ giant cells 2- epithelioid cells

⁴⁻ Langhans giant cells



شعکل ۲۲-۳ یک گرانولوم تیپیک سلی که یک ناحیه نکروز مرکزی را نشان می دهد که با سلولهای خول آسای چند هستهای، سلولهای اپس تلیویید و لنفوسیتها احاطه شده است.

نمونه بارز آن مایکوباکتربوم توبرکلوزیس است) اغلب یک ناحیه نکروزه مرکزی وجود دارد. نمای ظاهری این مناطق به صورت گرانولار و پنیری است و به همین خاطر اصطلاحاً نکروز پنیری (کازئوز) نامیده میشود. در نمای میکروسکوپی، این ماده نکروزه ظاهری بیشکل، فاقد ساختار، اثوزینوفیلی، گرانولار و بدون جزئیات سلولی دارد. گرانولومهای مرتبط با بیماری کرون، سارکوثیدوز و واکنشهای جسم خارجی فاقد مراکز نکروتیک هستند و به آنها غیرپنیری گفته میشود. ترمیم گرانولوم با فیبروز همراه است که ممکن است وسیع باشد.

گرانولومها در شرایط پاتولوژیک خاصی بروز پیدا میکنند؛ تشخیص الگوی گرانولومایی حاتز اهمیت است چرا که شرایط محدودی (و گاهی اوقات تهدیدکننده حیات) هستند که آن را ایجاد میکنند (جدول ۹-۳). در شرایط پاسخهای پایدار سلول T به برخی از میکروبها (مثل مایکوباکتربوم توبرکلوزیس، تربونما پالیدوم، یا قارچها)، سیتوکینهای مشتق از سلول T مسئول فعال شدن مزمن ماکروفاژها و شکلگیری گرانولوم هستند. در برخی بیماریهای التهابی با واسطه ایمنی، به خصوص بیماری کرون، و یک بیماری با علت ناشناخته به نام سارکوشدوز نیز گرانولومها تشکیل میشوند؛ بیماری کرون نوعی بیماری التهابی روده است که یکی از دلایل مهم التهاب گرانولوماتوز در ایالات متحده به حساب می آید. توبرکلوز نمونه شاخمی از بیماری متحده به حساب می آید. توبرکلوز نمونه شاخمی از بیماری

گرانولوماتوز میباشد که به دلیل عفونت ایجاد می شود و در صورت شناسایی گرانولوم همواره باید به عنوان دلیل آن گرانولوم صورد ارزیابی قرار بگیرد. در این بیماری به گرانولوم تشکیل شده توبرکل گفته می شود. الگوهای ریخت شناسی بیماری های گرانولوماتوز مختلف ممکن است به اندازه کافی با هم متفاوت باشند و این امکان را به ما بدهند که تشخیص صحیحی را مطرح کنیم (جدول ۹-۳)، اما همواره ضرورت دارد عامل اتیولوژیک اختصاصی به وسیله رنگ آمیزی های اختصاصی ارگانیسمها اختصاصی به وسیله رنگ آمیزی های اختصاصی ارگانیسمها رمثل رنگ آمیزی اسید ـ فاست برای باسیل سل)، روش های کشت (مثلاً در سل و بیماری های قارچی)، تکنیکهای مولکولی (مثل واکنش زنجیرهای پلیمراز در سل)، و مطالعات سرولوژیک (مثلاً در سیفلیس) شاسایی شود.

خلاصه

التهاب مزمن

- التهاب مزمن عبارت است از پاسخ طول کشیده میزبان به محرکهای پایداری که ممکن است به دنبال التهاب حاد برطرف نشده رخ دهد یا اینکه از ابتدا مزمن باشد.
- التهاب مزمن در اثر میکروبهایی در مقابل ریشه کتی میقاومت میکنند، پاسخهای ایسمنی در میقابل آنتیژنهای خودی و محیطی، و برخی مواد سمی (مثل سیلیس) ایسجاد مییشود؛ زمینهساز بسیاری از بیماریهای مهم طبی است.
- با وجود هم زمان التهاب، آسیب بافتی، ترمیم از طریق
 ایجاد بافت جوشگاهی، و پاسخ ایمنی مشخص می شود.
- ارتشاح سلولی شامل ما کروفاژها، لنفوسیتها، پلاسما سلها، و سایر لکوسیتها است.
- تـوسط سـیتوکینهایی که بـه وسیله مـاکروفاژها و لنفوسیتها (عمدتاً لنفوسیتهای T) تـولید مـیشوند، مـیانجیگری مـیشود؛ بـرهمکنشهای دوطـرفه بـین سـلولهای مـذکور بـاعث تـقویت و طـولانیشدن واکنشهای التهابی میشوند.
- التهاب گرانولوماتوز الگوی ریختشناسی خاصی از التهاب مزمن است که در مقابل ریشه کنی مقاومت میکند، توسط سلول T و ماکروفاژ فعال القا میشود.

همراه با التهاب گرانولوماتوز	نحد نهمای سادی های	W-4 124
ممراه و المهاب حراموسوده مور	سو به های سماری های	1-7 11010

	الى بيسارى سال مسراه بداعه ب	جدول ١١٠١ مود
واكنش بافتي	علت	بيمارى
وادنش بافتی گرانولوم پنیری (توبرکل): کانونی از ماکروفاژهای فعال (سلول اپی تلیوئید) که توسط حاشیه ای از فیبروبلاستها، لنفوسیتها، هیستیوسیتها و سلولهای ژانت لانگهانس گهگاهی احاطه شدهاند؛ نکروز مرکزی به همراه دبری گرانولار بیشکل؛ باسیل اسید فاست	مايكوباكتربوم توبركلوزبس	توبر کولوز
ا ا دا ا دا دا در داک وفائها گرانولوم غیرپییری	مايكوباكتربوم لهره	جذام
گوما: ضایعه میکروسکوپیک تا ماکروسکوپیک احاطه شده توسط ما دروفارها، ارتساع پلاسماسلها، سلولهای مرکز ضایعه نکروتیک هستند بدون اینکه ساختمان کلی خود را از	تريونما پاليدوم	سيفيليس
دست داده باشند.		
گرانولوم گرد یا ستارهای حاوی بقایای گرانولر در مرکز ضایعه و نوتروفیلهای مشخص،	باسیلهای گرم منفی	بیماری خراش گربه
سلولهای غول آسا شایع نیستند		
گرانولومهای غیرپنیری همراه با تعداد زیادی ماکروفاژ فعال	علت بیماری مشخص نیست	ساركوييدوزيس
گهگاه تشکیل گرانولومهای غیرپنیری در جدار روده، همراه با ارتشاح متراکمی از سلولهای	واكنش ايمنى عليه	بــيمارى كــرون
التهابي مزمن.	باکتریهای ناشناخته روده، و	(بيماري التهابي
	احتمالاً أنتى ژنهاى خودى	روده)

اثرات سيستميك التهاب

التهاب حتى اگر موضعى باشد با واكنشهاى سيستميك القا شده توسط سيتوكينها همراه است كه در مجموع پاسخ فاز حاد اناميده مى شوند. هر كسى كه از يك دوره شديد بيمارى باكتريايى يا ويروسى رنج كشيده باشد (مثل پنومونى يا آنفلوانزا)، تظاهرات سيستميك التهاب حاد را تجربه كرده است. اين تغييرات واكنشهايى به سيتوكينهايى هستند كه توليدشان توسط محصولات باكتريايى مثل RNA، LPS دو رشتهاى ويروسى و ساير محركهاى التهابى تحريك شده است. سيتوكينهاى ساير محركهاى التهابى تحريك شده است. سيتوكينهاى هستند؛ ساير سيتوكينها و به خصوص اينترفرون نوع I نيز در واكنش مشاركت مىكنند.

پاسخ فاز حاد شامل چندین تغییر بالینی و پاتولوژیک است:

تب که با افزایش دمای بدن، معمولاً بین ۲۰۳۰، مشخص می شود یکی از برجسته ترین تظاهرات پاسخ فاز حاد است مخصوصاً زمانی که التهاب ناشی از عفونت است. مواد ایجادکننده تب، تبزا نامیده می شوند. افزایش دمای بدن توسط پروستا گلاندین هایی صورت می گیرد که در سلول های عروقی و اطراف عروقی هیپوتالاموس تولید می شوند. محصولات باکتریایی مثل LPS (که تب زای برونزاد نیز نامیده می شود) لکوسیتها را تحریک می کنند تا برونزاد نیز نامیده می شود) لکوسیتها را تحریک می کنند تا سیتوکین هایی مانند TNF و 1-۱۱ (که تبزای درونزاد نامیده می شوند) را ترشح کنند که آنزیمهای تبدیل کننده نامیده می شوند) را ترشح کنند که آنزیمهای تبدیل کننده

اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندینها (سیکلو اکسیژنازها) را افزایش می دهند. در هیپوتالاموس، پروستاگلاندینها مخصوصاً PGE_2 با تحریک تولید میانجی های عصبی سبب تنظیم مجدد دمای بدن در سطحی بالاتر می شوند. NSAID از جمله آسپرین با مهار سنتز پروستاگلاندین ها تب را کاهش می دهند. نقش داشتن تب در پاسخ حفاظتی میزبان و چگونگی آن هنوز نامشخص باقی مانده است.

پروتئینهای فاز حاد پروتئینهایی پلاسمایی هستند که اغلب در کبد سنتز می شوند و غلظتهای پلاسمایی آنها به عنوان بخشی از پاسخ به محرکهای التهابی چند صد برابر افـزایش پـیدا مـیکند. سه تـا از شـناخته شده ترین ایـن پـروتئینها عـبارتند از: پـروتئین واکـنشی (CRP)، سنتز ایـن فیبرینوژن، و پروتئین آمیلوئید A سرم (SAA). سنتز ایـن مـولکولها در هـپاتوسیتها تـوسط سـیتوکینها تـحریک می شود. بسیاری از پروتئینهای فاز حاد نظیر CRP و SAA و می شود. بسیاری از پروتئینهای فاز حاد نظیر اسده و بـه عـنوان به دیواره سلولی مـیکروبها مـتصل شـده و بـه عـنوان به دیواره سلولی مـیکروبها مـتصل شـده و بـه عـنوان فیبرینوژن به گلبولهای قرمز مـتصل مـی شود و مـوجب فیبرینوژن به گلبولهای قرمز مـتصل مـی شود و مـوجب فیبرینوژن به مـورت پشـتههایی کـنار هـم قـرار بگـیرند مـی شود بـه صـورت پشـتههایی کـنار هـم قـرار بگـیرند مـی شود بـه صـورت پشـتههایی کـنار هـم قـرار بگـیرند مـی شود بـه صـورت پشـتههایی کـنار هـم قـرار بگـیرند منفرد رسوب میکنند. این اساس اندازه گیری سرعت رسوب منفرد رسوب میکنند. این اساس اندازه گیری سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) به عنوان یک آزمون ساده برای پاسخ

¹⁻ acute phase response 2- pyrogen ۳- ستونی از سکهها که پشت سر هم قرار گرفتهاند.

التهابی ایجاد شده توسط هر محرکی میباشد. پروتئینهای فاز حاد در جریان التهاب حاد اثرات سودمندی دارند اما تولید طولانی مدت این پروتئینها (به خصوص SAA) در جریان التهاب مزمن در برخی موارد میتواند باعث آمیلویدوز ثانویه بشود (فصل ۵). سطوح سرمی افزایش یافته ۲۰ میوکارد در شاخصی برای خطر افزایش یافته انفارکتوس میوکارد در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری است. این امر پذیرفته شده است که التهاب درگیرکننده پلاکتهای آترواسکلروزی در شریانهای کرونری فرد را نسبت به ترومبوز و انفارکت متعاقب آن مستعد میکند. پپتید دیگری ترومبوز و انفارکت متعاقب آن مستعد میکند. پپتید دیگری تنظیمکننده آهن یا هپسیدین است. افزایش مییابد، پپتید که تولیدش در جریان پاسخ فاز حاد افزایش مییابد، پپتید که تولیدش در جریان پاسخ فاز حاد افزایش میابد، پپتید که تولیدش در جریان پاسخ ماز در دسترس بودن آهن را کاهش میدهد و مسئول آنمی مرتبط با التهاب مزمن کاهش میدهد و مسئول آنمی مرتبط با التهاب مزمن میباشد (فصل ۱۲).

لکوسیتوز یکی از ویژگیهای شایع واکنشهای التهابی به خصوص واكنشهاى ايجاد شده بهوسيله عفونت باكتريايي است. تعداد لكوسيتها معمولاً تا حد ٢٠٠٠٠-١٥٥٠٠١ سلول در هر میلی لیتر افزایش پیدا می کند ولی گاهی به طور استثنایی تا حد ۱۰۰٬۰۰۰ -۱۰۰٬۰۰۰ نیز افزایش مییابد که آن را و اکنش شبه لوسمی می نامند، زیرا تعداد گلبول های سفید در آن مشابه تعداد آنها در لوسمی میباشد و باید حتماً از آن افتراق داده شود. لكوسيتوز در ابتدا به علت تسريع آزاد شدن سلولها از ذخیره سلولی پسامیتوزی مغز استخوان (به علت اثر سيتوكينها ازجمله TNF و L-1) بوده و بنابراين همراه با افزایش تعداد بیشتری از نوتروفیلهای نابانع در خون (شیفت به چپ) میباشد. تداوم عفونت نیز با افزایش تولید فاکتورهای محرک کلونی (CSFs)، تکثیر پیش سازها در مغز استخوان را تحریک میکند. بنابراین درصورت پایدار ماندن عفونت، برون ده لكوسيتي مغز استخوان افزايش می باید؛ اثری که معمولاً بیش از میزان لازم برای جبران سلولهای از دست رفته در جریان التهاب میباشد. (بحث يــــــرامـــون لكــوسيتوز در فـصل ۱۲ را نــيز بــبينيد.) اكــثر عفونتهای باکتریایی باعث افزایش تعداد نوتروفیلها در خون می شوند که نوتروفیلی نامیده می شود. عفونتهای ويروسي مانند مونونوكلئوز عفوني، اوريون، و سرخجه باعث افزایش خالص تعدادلنفوسیتها (لنفوسیتوز) می شوند. در برخی از آلرژیها و عفونتهای انگلی، تعداد اتوزینوفیلهای خون افزایش پیدا می کند و انوزینوفیلی ایجاد می کند. برخی عفونتها (تب تیفوئید و عفونت ناشی از برخی ویروسها، ریکتزیاها و برخی تکیاختهها) با کاهش تعداد گلبولهای

سفید گردش خون (نکوینی) همراه هستند.

سایر تظاهرات پاسخ فاز حاد عبارتند از: افزایش ضربان قلب و فشار خون، کاهش تعریق، عمدتاً به دلیل انتقال جریان خون از پوست به بسترهای عروقی عمقی به منظور به حداقل رساندن اتلاف حرارت از راه پوست، لرز شدید ، لرز خفیف ، بی شتهایی، بی خوابی، و بی حالی احتمالاً به دلیل تأثیر سیتوکین ها بر روی سلول های مغزی.

در عفونتهای باکتریایی شدید (سپسیس)، حضور مقادیر فراوانی از باکتریها و تولیداتشان در خون باعث تولید مقادیر قابل توجهی از چند سیتوکین، به خصوص TNF و L-I می شود سطوح خونی بالای سیتوکینها باعث بروز اختلالات بالینی و پاتولوژیک گستردهای می شود؛ به عنوان نمونه می توان به انعقاد منتشر داخل عروقی، شوک هیپوتانسیو، و اختلالات متابولیک از جمله مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی اشاره کرد. این سه گانه بالینی تحت عنوان شوک سپتیک شناخته می شود و با جزئیات بیشتری در فصل ۴ مورد بحث قرار می گیرد. سندرمی مشابه شوک سپتیک ممکن است به عنوان عارضه یک اختلال غیر عفونی مانند سوختگی شدید، تروما، پانکراتیت، و سایر شرایط دشوار بروز پیدا کند. مجموعه این واکنشها سندرم پاسخ التهابی دشوار بروز پیدا کند. مجموعه این واکنشها سندرم پاسخ التهابی دستیک گرد.

در ادامه به بررسی فرآیند ترمیم خواهیم پرداخت که پاسخی التیام بخش برای آسیب بافتی ایجاد شده به دنبال التهاب یا سایر علل می باشد.

خلاصه

اثرات سيستميك التهاب

- تب: ســــيتوكينهاى (TNF و L-1) تــــوليد پروستا گلاندينها در هيپوتالاموس را تحريک مىكنند.
- تولید پروتئینهای مرحلهٔ حاد؛ پروتئین واکنشی C، بقیه بقیه پروتئینها؛ سنتز توسط سیتوکینهای (6-IL و بقیه سیتوکینهای کبد تأثیر میکنند.
- لکوسیتوز: سیتوکینها (فاکتورهای محرک کلونی) تولید لکوسیتها از پیشسازهای مغزاستخوان را تحریک میکنند.

²⁻ rigors

^{1 -} hepcidin3 - chills

⁴⁻ systemic inflammatory response syndrome

 در بسرخی عفونتهای شدید، شوک سپتیک؛ افت فشارخون، انعقاد منتشر داخل عروقی، اختلالات متابولیک، توسط مقادیر بالای TNF و سایر سیتوکینها تحریک می گردد.

ترميم بافت

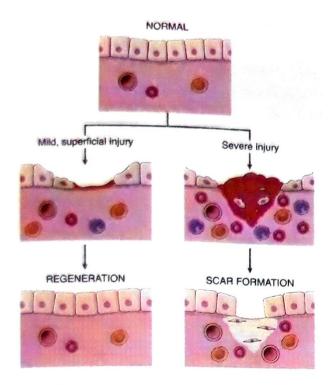
مروری بر ترمیم بافت

آن چه برای بقای موجود زنده حیاتی است توانایی ترمیم آسیبهایی است که به علت عوامل سمی و التهابی ایجاد میشوند. در حقیقت پاسخ التهابی به میکروبها و بافتهای آسیبدیده نه تنها موجب حذف این خطرات میشود بلکه روند ترمیم را نیز به کار می اندازد.

تسرمیم بسافتهای آسیبدیده توسط دو واکنش صورت می گیرد: باززایی (رژنراسیون) با تکثیر سلولهای باقی مانده (آسیب ندیده) و بلوغ سلولهای بنیادی بافت، و تجمع بافت همبند برای تشکیل بافت جوشگاهی (اسکار) (شکل ۲۳-۳).

و رژنراسیون. برخی از بافتها توانایی جایگزین کردن اجزای آسیب دیده و بازگشت به وضعیت طبیعی را دارا هستند؛ این فرآیند رژنراسیون (باززایی) نام دارد. رژنراسیون با تکثیری سلولهایی که از آسیب نجات یافتهاند و ظرفیت تکثیری خود را حفظ کردهاند رخ می دهد؛ به عنوان نمونه می توان به این موارد اشاره کرد: اپی تلیوم سریعاً تقسیم شونده پوست و روده، و برخی اندامهای پارانشیم به ویژه کبد. در سایر موارد ممکن است سلولهای بنیادی بافت در جایگزینی بافتهای آسیب دیده مشارکت کنند. با وجود اینکه جانوران بافتهای آسیب دیده مشارکت کنند. با وجود اینکه جانوران با زائده را از نو تولید کنند، پستانداران ظرفیت محدودی در باززایی بافتها و اندامهای آسیب دیده دارند و تنها برخی اجزای بیشتر بافتها می توانند کاملاً خود را بازسازی کنند.

رسوب بافت همبند (تشکیل اسکار). اگر بافتهای آسیب دیده توانایی جبران پذیری کامل را نداشته باشند، یا ساختارهای حفاظتی بافت به شدت آسیبدیده باشند، ترمیم با رسوب بافت همبند (فیبرو) صورت میگیرد؛ فرآیندی که ممکن است منجر به شکلگیری اسکار (بافت جوشگاهی) بشود. اگرچه اسکار فیبری طبیعی نیست اما پایداری ساختاری مناسبی فراهم میکند تا بافت آسیب دیده معمولاً بتواند به عملکرد خود بپردازد. واژه فیبروز اغلب برای توصیف رسوب بیش از حد کلاژن که در ریهها، کبد، برای توصیف رسوب بیش از حد کلاژن که در ریهها، کبد، کلیه، و سایر اندامها به دنبال التهاب مزمن رخ می دهد به



شکل ۳-۷۳ مکانیسمهای ترمیم بافتی: بازسازی و تشکیل بافت جوشگاهی. به دنبال آسیب خفیف که اپی تلیوم را درگیر میکند، اما به بافت زیرین آسیبی وارد نمی شود، ترمیم به دنبال بازسازی رخ می دهد، اما پس از آسیب شدید ترکه طی آنها بافت همبندی نیز آسیب می بیند، ترمیم توسط شکل گیری بافت جوشگاهی رخ می دهد.

کار برده می شود؛ فیبروز در میوکارد به دنبال نکروز ایسکمیک گسترده (انفارکتوس) نیز رخ دهد. اگر فیبروز در فضایی بافتی که با اگزودای التهابی اشغال شده است رخ دهد، سازماندهی (۱رگانیزاسیون) نامیده می شود (مثل پنومونی ارگانیزه که ریه را تحت تأثیر قرار می دهد).

پس از بسیاری از انواع شایع آسیب هر دو فرآیند رژنراسیون و تشکیل اسکار با درجات متفاوتی در ترمیم نهایی سهیم هستند. هر دو فرآیند شامل تکثیر سلولهای گوناگون، و برهمکنش نزدیک بین سلولها و ماتریکس خارج سلولی و (ECM) میباشند. نخست مکانیسمهای کلی تکثیر سلولی و رژنراسیون را مورد بحث قرار میدهیم و سپس به بررسی جنبههای چشمگیر رژنراسیون و ترمیم به وسیله تشکیل اسکار میپردازیم و با توصیف التیام زخم پوستی و فیبروز (تشکیل اسکار) در اندامهای پارانشیمی به عنوان نمونههایی از فرآیند ترمیم بحث را پایان میدهیم.

باززایی سلول و بافت

باززایی سلولها و بافتهای آسیبدیده شامل تکثیر سلولی است

که توسط عوامل رشد به حرکت در میآید و وابستگی حیاتی به تمامیت ماتریکس خارج سلولی دارد؛ این باززایی شامل تکامل سلولهای بالغ از سلولهای بنیادی نیز میشود. پیش از توصیف نمونههایی از ترمیم به وسیله باززایی، به بررسی کنترل کنترل تکثیر سلول تکثیر سلول کلی تکثیر سلول در این فرآیند می پردازیم. اصول کلی تکثیر سلول در فصل ۱ به طور خلاصه بیان شدند.

تکثیر سلول: پیامها و مکانیسمهای کنترلی

در جریان ترمیم بافت انواع مختلف سلولها تکثیر می شوند که عبارتند از: بقایای بافت آسیب دیده (که تلاش می کند ساختار طبیعی را باز یابد)، سلولهای اندوتلیال عروقی (برای ایجاد عروق جدیدی که مواد مغذی مورد نیاز فرآیند ترمیم را تأمین می کنند)، و فیبروبلاستها (منبع بافت فیبری که اسکار را شکل می دهد تا نقایصی که توسط باززای قابل اصلاح نیستند را پرکنند).

توانایی بافتها در ترمیم خود تا حدودی با ظرفیت تکثیری درونی شان مشخص می شود. در برخی از بافتها (که گاهی اوقات بافتهای ناپاید از نامیده می شوند)، سلولها به شکلی مداوم از دست می روند و همواره باید به وسیله سلولهای جدیدی که از سلولهای بنیادی بافت و پیش سازهای نابالغی که به سرعت تکثیر می شوند منشأ می گیرند، جایگزین گردند.این نوع از بافتها شامل این موارد می شوند: سلولهای خون ساز مغز استخوان و بسیاری از اپی تلیومهای سطحی مانند لایدهای قاعدهای اپی تلیوم سنگفرشی پوست، حفره دهانی، واژن، و سرویکس؛ اپی تلیومهای مکعبی مجاری تخلیه کننده اندامهای برون ریز (غدد بزاقی، پانکراس، مجرای صفراوی)؛ اپی تلیوم سنوانهای دستگاه گوارش، رحم، و لولههای فالوپ؛ و اپی تلیوم سلولهای بنیادی دست نخورده باقی بماند، می توانند به راحتی سلولهای بنیادی دست نخورده باقی بماند، می توانند به راحتی سلولهای بنیادی دست نخورده باقی بماند، می توانند به راحتی

سایر بافتها (که بافتهای بایدار نامیده میشوند) از سلولهایی ساخته شدهاند که بهطور طبیعی در مرحله G_0 چرخه سلولی قرار دارند و تکثیر نمیشوند، اما قادرند در پاسخ به آسیب یا ازدسترفتن توده بافتی، تقسیم شوند. این بافتها عبارتند از: پارانشیم بیشتر اندامهای توپر مانند کبد، کلیه، و پانکراس. سلولهای اندوتلیال، فیبروبلاستها، و سلولهای عضله صاف نیز بهطور طبیعی خاموش هستند اما میتوانند در پاسخ به عوامل رشد تکثیرشوند؛ واکنشی که در ترمیم زخم بسیار با اهمیت است، رشد تکثیرشوند؛ واکنشی که در ترمیم زخم بسیار با اهمیت است،

برخی از بافتها (که بافتهای دائمی نامیده می شوند) سلولهایی دارند که کاملاً تمایز یافته می باشند و اصلاً تکثیر نمی شوند، مثل بخش عمده نورونها و سلولهای عضله قلب.

آسیب وارد شده به این بافتها برگشتناپذیر است و به دلیل اینکه سلولها توانایی باززایی ندارند منجر به تشکیل اسکار میگردد. سلولهای عضله اسکلتی معمولاً غیر قابل تقسیم در نظر گرفته می شوند، اما سلولهای اقماری چسبنده به غلاف اندومیزیال ظرفیت باززایی اندکی برای عضله ایجاد می کنند.

تکثیر سلول به وسیله پیامهای رسیده از عوامل رشد و ماتریکس خارج سلولی به پیش رانده می شود. عوامل رشد مختلف بسیاری شرح داده شدهاند که برخی از آنها بر روی انواع متعددی از سلول ها اثر میگذارند، در حالی که سایرین برای هر نوع سلول اختصاصي هستند (فصل ۱). عوامل رشد معمولاً به وسیله سلولهای نزدیک محل آسیب تولید می شوند. مهم ترین منابع این عوامل رشد ماکروفاژهایی هستند که در آثر آسیب بافتی فعال شدهاند، اما سلولهای اپی تلیال و استرومایی نیز برخی از این عوامل را تولید می کنند. چندین عامل رشد به یروتئینهای ECM متصل می شوند و در محل آسیب بافتی با غلظتهای بالایی حضور می یابند. تمامی عوامل رشد مسیرهای پیامرسانی را فعال میکنند که در نهایت تغییراتی را در بیان ژن باعث می شوند واین تغییرات به نوبه خود سلول را به سمت چرخه سلولی هدایت میکنند و از بیوسنتز مولکولها و اندامکهایی که برای تقسیم سلولی مورد نیاز هستند، حمایت می کنند (فصل ۱). سلول ها علاوه بر پاسخ دادن به عوامل رشد، از اینتگرینها برای اتصال به پروتئینهای ECM استفاده میکنند؛ پیامهای رسیده از اینتگرینها نیز می توانند تکثیر سلولی را تحریک کنند.

در فرآیند باززایی، تکثیر سلولهای باقی مانده با تکامل سلولهای بالغ از سلولهای بنیادی تکمیل میگردد. در فصل ۱ انواع اصلی سلولهای بنیادی را تشریح کردیم. در بالغین مهمترین سلولهای بنیادی برای باززایی بافت بعد از آسیب، سلولهای بنیادی بافتی هستند. این سلولهای بنیادی در شکافهایی تخصصیافته زندگی میکنند و این باور وجود دارد که آسیب پیامهایی را در این شکافها ایجاد میکند که سلولهای خاموش را فعال میکند تا تکثیر شوند و به سلولهای بالغی تمایز یابند که جمعیت سلولی بافت آسیبدیده را دوباره بشکیل میدهند.

مكانيسم هاى باززايي بافت

اهمیت باززایی در جایگزینی بافتهای آسیب دیده بر اساس انواع مختلف بافت و شدت آسیب وارده متفاوت است.

• در اپی تلیومهای روده و پوست، سلولهای آسیبدیده به

سرعت با تکثیر سلولهای باقی مانده و تمایز سلولهای مشتق از سلولهای بنیادی بافت جایگزین میشوند؛ البته مشروط به اینکه غشایی پایه زیرین دست نخورده باقی مانده باشد. سلولهای اپی تلیال باقیمانده عوامل رشدی تولید میکنند که در این فرآیندها دخیل میباشند. سلولهای تازه تولید شده مهاجرت میکنند تا نقص ایجاد شده توسط آسیب را پر کنند و تمامیت بافت را مجدداً به آن برگردانند (شکل ۲۳–۳).

انزایی بافت در اندامهای پارانشیمی که سلولهایشان ظرفیت تکثیر دارند نیز رخ می دهد، اما به جز در کبد در سایر اندامها این فرآیند محدود است. پانکراس، آدرنال، تیروئید، و ریه ظرفیت باززایی اندکی دارند. برداشتن یک کلیه به روش جراحی، پاسخی جبرانی را در کلیه باقی مانده برمیانگیزد که شامل هیپرتروفی و هیپرپلازی سلولهای مجرایی نزدیک می باشد. مکانیسمهای زمینهای این پاسخ مجرایی نزدیک می باشد. مکانیسمهای زمینهای این پاسخ ناشناختهاند، اما احتمالاً شامل تولید موضعی عوامل رشد و برهم کنشهای سلولها با ECM می باشند. ظرفیت غیر طبیعی کبد در باززایی آن را به الگویی با ارزش برای مطالعه این فرآیند تبدیل کرده است (همان طور که در زیر شرح داده شده است).

بازگرداندن ساختار طبیعی بافت تنها زمانی امکانپذیر است که بافت باقی مانده از نظر ساختاری دست نخورده باقی مانده باشد؛ مثلاً بعد از برداشتن بخشی از کبد به روش جراحی. در مقابل اگر بافت در اثر عفونت یا التهاب آسیب ببیند، بازسازی ناکامل خواهد بود و با تشکیل اسکار همراه میشود. به عنوان نمونه تخریب وسیع کبد همراه با فروپاشی چهارچوب رتیکولین نمونه تخریب وسیع کبد همراه با فروپاشی چهارچوب رتیکولین (مانند آنچه در آبسههای کبدی رخ میدهد)، حتی اگر سلولهای باقی مانده کبدی ظرفیت باززایی را دارا باشند، منجر به تشکیل اسکار میگردد.

بازسازی کبد

کبد انسان ظرفیت چشمگیری برای بازسازی دارد، همانند آنچه در رشد بعد از هپاتکتومی نسبی دیده میشود؛ این جراحی ممکن است برای برداشتن تومور یا پیوند کبد از دهنده زنده انجام پذیرد. شکل افسانهای باززایی کبد در رشد مجدد کبد پرومتئوس دیده میشود که هر روز توسط عقاب فرستاده شده از سوی زئوس خورده میشد؛ این کار به عنوان مجازاتی برای دزدیدن راز آتش انجام شده بود و کبد پرومتئوس هر شب باز رشد میکرد. حقیقت هنوز هم شگفتآور است اما کمتر از این داستان.

بازسازی کبد توسط دو مکانیسم اصلی انجام میشود: تکثیر

هپاتوسیتهای باقی مانده و تشکیل جمعیت مجددی از منشاء سلولهای پیشساز. اینکه کدام مکانیسم نقش اصلی را ایفا میکند به ماهیت آسیب بستگی دارد.

- تکثیر هپاتوسیتها به دنبال هپاتکتومی نسبی. در انسان برداشتن تا ۹۰٪ کبد با تکثیر هپاتوسیتهای باقی مانده قابل اصلاح است. این فرآیند به وسیله سیتوکین هایی مانند 6-IL که توسط سلولهای کوپفر تولید شده است، و عوامل رشدی مانند عامل رشد هپاتوسیت (HGF) که توسط بسیاری از انواع سلولها تولید میشود، به پیش می رود.
- بازسازی کبد به وسیله سلولهای پیشساز. در شرایطی که ظرفیت باززایی هپاتوسیتها آسیب دیده است، مثلاً بعد از آسیب مزمن کبدی یا التهاب، سلولهای پیشساز موجود در کبد تجدید جمعیت میکنند. در جوندگان این سلولهای پیشساز سلولهای بیشساز سلولهای بیشساز سلولهای بیشساز در شکل هسته آنها است. برخی از این سلولهای پیشساز در شکافهایی تخصص یافته به نام کانالهای هرینگ ساکن هستند؛ این کانالها در محل اتصال کانالیکولهای صفراوی به مجاری صفراوی بزرگتر قرار دارند. پیامهایی که موجب تکثیر سلولهای پیشساز و تمایز آنها به هپاتوسیتهای بالغ میشوند موضوع تحقیقات در حال اجرا می باشند.

خلاصه

ترميم به وسيله باززايي

- سلولهایی که همواره تقسیم می شوند (اپی تلیومها، سلولهایی که همواره تقسیم می شوند (اپی تلیومها، بافتهای خونساز)، سلولهایی که در حالت طبیعی خاموش هستند اما توانایی تکثیر شدن دارند (بیشتر اندامهای پارانشیمی)، و سلولهایی که تقسیم نمی شوند (نورونها، عضلات قلبی و اسکلتی). ظرفیت باززایی یک بافت به ظرفیتهای تکثیری سلولهای سازندهاش بستگی دارد.
- تکثیر سلول در کنترل چرخه سلول قرار دارد و توسط عوامل رشد و برهمکنشهای سلول با ماتریکس خارج سلولی تحریک میشود.

از اساطیر یونان باستان Prometheus

از اساطیر یونان باستان Zeus

³⁻canals of Hering

ترمیم با اسکارگذاری (بافت جوشگاهی)

اگر ترمیم به تنهایی با کمک باززایی امکانپذیر نباشد، با جایگزین شدن سلولهای آسیب دیده توسط بافت همبند صورت میگیرد که موجب شکلگیری اسکار (بافت جوشگاهی) میشود؛ هم چنین ممکن است ترکیبی از باززایی سلولهای باقی مانده و تشکیل اسکار رخ دهد. همان طور که پیش از این گفته شد، اگر آسیب بافتی شدید یا مزمن باشد و به سلولهای پارانشیمی و اپی تلیومی و نیز چهارچوب بافت همبند صدمه وارد کند، یا اگر سلولهایی که تقسیم نمیشوند آسیب ببینند، بافت اسکار تشکیل میشود. بر خلاف بازسازی که شامل باز گرداندن اجزای بافت است، تشکیل بافت جوشگاهی پاسخی است که در آن به بافت است، تشکیل بافت وصله " زده میشود. واژه اسکار اغلب جای بازسازی بافت، بافت "وصله" زده میشود واژه اسکار اغلب جای بازسازی بافت، بافت "وصله" زده میشود اما ممکن جای بازسازی توصیف جایگزین شدن سلولهای پارانشیمی به وسیله کلاژن در هر بافتی نیز مورد استفاده قرار بگیرد؛ مانند وسیله کلاژن در هر بافتی نیز مورد استفاده قرار بگیرد؛ مانند

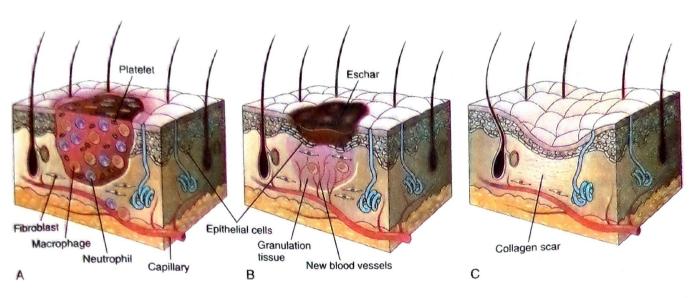
مراهل تشكيل بافت جوشگاهي

ترمیم با کمک رسوب بافت همبند شامل مجموعهای از مراحل پی درپی است که به دنبال آسیب بافتی رخ می دهند (شکل ۲۳–۳۷).

- با گذشت دقایقی از شروع آسیب یک توپی هموستازی متشکل از پلاکتها (فصل ۴) تشکیل میشود که جلوی خونریزی را گرفته و داربستی برای ارتشاح سلولهای التهابی فراهم میکند.
- التهاب. این مرحله ترکیبی از پاسخهای معمول التهابی حاد و مزمن است. محصولات شکست حاصل از فعال شدن کمپلمان، کموکینهای رها شده از پلاکتهای فعال و سایر واسطههای تولید شده در محل آسیب در نقش مواد جاذب شیمیایی وارد عمل میشوند و نوتروفیلها و مونوسیتها را (در طی ۶ تا ۴۸ ساعت بعدی) به محل فرا میخوانند. همانطور که پیش از این شرح داده شد، این سلولهای

التهابی عوامل مهاجم را حذف میکنند (مثل میگروبهایی که به زخم وارد شدهاند) و بقایای به جا مانده را پاکسازی میکنند. ماکروفاژها بازیگرهای سلولی اصلی در فرآیند ترمیم هستند؛ ماکروفاژهای M1 میکروبها و بافتهای نکروزه را پاکسازی میکنند و در طی یک حلقه پسخوراند مثبت، التهاب را تقویت میکنند، و ماکروفاژهای M2 عوامل رشدی را تولید میکنند که تکثیر انواع بسیاری از سلولها در مرحله بعدی ترمیم را تحریک میکنند، به محض پاک شدن میشود؛ چگونگی خاموش شدن شعله التهاب بر طرف میشود؛ چگونگی خاموش شدن شعله التهاب در بسیاری از موقعیتهای آسیب هنوز به خوبی مشخص نشده است.

- تکثیر سلول. در مرحله بعدی که تا ۱۰ روز طول میکشد، انواع مختلفی زا سلولها از جمله سلولهای اپی تلیال، سلولهای اندوتلیال و سایر سلولهای عروقی، و فیبروبلاستها تکثیر میشوند و به نزدیکی زخمی که اینک تمیز شده است مهاجرت میکنند. هر نوع عملکرد منحصر به فردی دارد.
- سلولهای ابی تلیال به عوامل رشدی که به شکل موضعی تولید شدهاند پاسخ می دهند و بر روی زخم مهاجرت می کنند تا آن را بپوشانند.
- سلولهای اندوتلیال و سایر سلولهای عروقی تکثیر می شوند تا عروق خونی جدید را بسازند؛ این فرآیند آنریوژنز نام دارد. بهدلیل اهمیت این فرآیند در پاسخهای فیبریولوژیک میزبان و در بسیاری از شرایط پاتولوژیک، در ادامه با جزئیات بیشتر شرح داده می شود.
- فیبروبلاستها تکثیر شده و به محل آسیب مهاجرت میکنند و بر روی رشتههای کلاژن قرار میگیرند و اسکار را شکل میدهند.
- ترکیب فیبروبلاستهای در حال تکثیر، بافت همبند سست، عروق خونی جدید و سلولهای پراکنده التهابی مزمن نوعی بافت را میسازد که منحصر به زخمهای در حال التیام است و بافت گرانولاسیون نامیده میشود. این نام از ظاهر صورتی، نرم و گرانولار آن منشاء می گیرد، مانند آنچه در زیر دلمهٔ یک زخم پوستی مشاهده می شود.
- بازسازی. بافت همبندی که به وسیله فیبروبلاستها رسوب یافته است، اسکار فیبری پایداری تولید میکند. این فرآیند ۲ تا ۳ هفته بعد از آسیب آغاز میشود و ممکن است برای ماهها یا سالها ادامه پیدا کند.



شکل ۳-۲۴ مراحل ترمیم به وسیله تشکیل اسکار: التیام یک زخم بزرگ پوستی. این مثالی از التیام ثانویه است. (A) توپی هموستازی و التهاب. (B) تکثیر سلولهای اپی تلیال؛ شکلگیری بافت گرانولاسیون با رشد عروق و تکثیر فیبروبلاستها. (C) بازسازی برای تولید اسکار فیبری.

التیام زخمهای پوستی را می توان به دو دسته تقسیم بندی کرد: التیام اولیه (جوش خوردن اولیه) که به بازسازی اپی تلیوم با حداقل اسکار اشاره دارد، مانند آن چه در برشهای جراحی که خوب کنار هم قرار گرفته اند مشاهده می شود؛ و التیام ثانویه (جوش خوردن ثانویه) که به زخمهای بزرگتری اشاره دارد که با ترکیبی از بازسازی و اسکار ترمیم می شوند. به دلیل اینکه فرآیندهای اساسی دخیل در هر دو نوع التیام زخم از بازسازی تا اسکارگذاری به هم پیوسته هستند، ما در بحث خود پیرامون اسکارگذاری به هم پیوسته هستند، ما در بحث خود پیرامون وقایع کلیدی ترمیم بافت، آنها را از هم تفکیک نمی کنیم.

آنژیوژنز (رگ زایی)

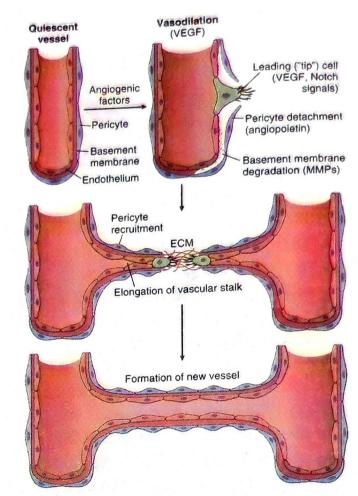
آنژیوژنز به فرآیند تکوین عروق خونی جدید از عروق موجود گفته می شود. آنژیوژنز فرآیند بسیار مهمی در روند التیام محلهای آسیب دیده، پیدایش جریان خون جانبی در محلهای ایسکمی، و فراهم کردن امکان افزایش تومورها به میزانی فراتر از حدودی که توسط عروق خونی اولیه آنها خونرسانی می شود، به حساب می آید. تلاشهای بسیاری برای فهم مکانیسمهای آنژیوژنز انجام شده است و درمانهایی جهت تقویت این فرآیند (مثلاً جهت بهبود خونرسانی به قلبی که به علت آترواسکلروز آسیب دیده است) یا مهار آن (به منظور جلوگیری از رشد تومور یا رشد پاتولوژیک عروق خونی در دژنراسیون مرطوب ماکولار چشم) توسعه یافتهاند.

آنژیوژنز شامل تشکیل عروق خونی جدید از عروق موجود است و مراحل زیر را در بر می گیرد (شکل ۲۵–۳):

- اتساع عروقی در پاسخ به NO و افزایش نفوذپذیری عروق
 توسط VEGF
- جدا شدن پریسیتها از سطح غیر مجرایی و شکسته شدن غشای پایه برای اجازه دادن به شکل گیری یک جوانه عروقی
- مهاجرت سلولهای اندوتلیال به سمت محل اَسیب بافتی
- مهاجرت سلولهای اندوتلیال بلافاصله پشت سر "نوک" تشکیل شده از سلولهای مهاجر
 - بازسازی به صورت لولههای مویرگی
- فراخوانی سلولهای پریاندوتلیال (پریسیتهای مویرگهای کوچک و سلولهای عضلات صاف عروق بزرگتر) برای ساختن رگی بالغ
 - سرکوب تکثیر و مهاجرت اندوتلیوم و رسوب غشای پایه

این احتمال مطرح شده است که سلولهای پیشساز اندوتلیومی در مغز استخوان حضور دارند و برای تشکیل عروق جدید می توان آنها را فراخواند. با این حال احتمالاً این سلولها نقش بسیار اندکی (اگر نقشی داشته باشند) در آنژیوژنز همراه با التیام بیشتر زخمها بازی می کنند.

فرآیند آنژیوژنز چندین مسیر پیامرسانی، برهمکنشهای سلول ـ سلول، پروتئینهای ECM، و آنزیمهای بافتی را شامل می شود.



شعکل ۲۵-۳ آنژیوژنز. در جریان ترمیم بافت اساساً آنژیوژنز از طریق جوانه زدن عروق جدید صورت میگیرد. مراحل فرآیند و پیامهای اصلی درگیر نشان داده شدهاند. عروق تازه تشکیل شده به عروق دیگر متصل میگردند (نشان داده نشده) تا یک بستر عروقی جدید تشکیل دهند.

عوامل رشد. VEGF و به خصوص VEGF-A (فصل ۱) هم مهاجرت و هم تکثیر سلولهای اندوتلیال را تحریک میکنند و به این ترتیب فرآیند جوانه زدن مویرگی در آنژیوژنز را آغاز مینمایند. VEGF با تحریک تولید NO اتساع عروقی را تقویت میکند و در شکلگیری مجرای عروقی مشارکت میکند. عو امل رشد فیروبلاست (FGFها) و به خصوص FGF-2 تکثیر سلولهای اندوتلیال را تحریک میکنند. آنها همچنین مهاجرت ماکروفاژها و نیبروبلاستها را به منطقه آسیب دیده تقویت میکنند و فیبروبلاستها را به منطقه آسیب دیده تقویت میکنند و تحریک میکنند. عروق تازه تشکیل شده نیاز دارند تا با تحریک میکنند. عروق تازه تشکیل شده نیاز دارند تا با فراخوانی پریسیتها و سلولهای عضله صاف و نیز با رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند. چندین عامل رشد از جمله رسوب بافت همبند پایدار شوند.

میکنند: PDGF سلولهای عضله صاف را فرا میخواند و TGF تکثیر و مهاجرت سلولهای اندوتلیال را سرکوب میکند و تولید پروتئینهای ECM را افزایش میدهد.

- پیامرسانی Notch مسیر پیام رسانی Notch از طریق برقراری ارتباط متقاطع با VEGF جوانه زدن و منشعب شدن عروق جدید را تنظیم میکند و به این ترتیب اطمینان می یابد که عروق تازه تشکیل شده فضای مناسب برای عرضه کافی خون به بافت در حال التیام را دارا هستند.
- پروتئینهای ECM در فرآیند جوانه زدن عروق در آنژیوژنز شرکت میکنند؛ این کار را عمدتاً از طریق بر هم کنش با گیرندههای اینتگرین سلولهای اندوتلیال و با ایجاد داربستی برای رشد عروق انجام میدهند.
- آنزیمهای موجود در ECM به خصوص ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)، ECM را تجزیه میکنند تا اجازه بازسازی و گسترش لوله عروقی را فراهم کنند.

عروق تازه تشکیل شده به چند دلیل نشت پذیرند: اتصالات ناکامل بین سلولهای اندوتلیال، VEGF (عامل رشدی که آنژیوژنز را به پیش میبرد) نفوذپذیری عروقی را افزایش میدهد. این نشت پذیری تا حدودی مسئول ادمی است که ممکن است در زخمهای در حال التیام برای مدتی طولانی تر بعد از برطرف شدن پاسخ التهابی حاد دیده شود.

فعال شرن فيبروبلاستها ورسوب بافت عمينر

ته نشین شدن بافت همبند طی دو مرحله رخ می دهد: (۱) مهاجرت و تکثیر فیبروبلاستها در محل آسیب و (۲) رسوب پروتئینهای ECM که توسط این سلولها تولید شدهاند. این فرآیندها به وسیله سیتوکینها و عوامل رشدی که به طور موضعی تولید شدهاند (از جمله FGF-2 ،PDGF، و π -GF) هماهنگ می شوند. منابع اصلی این فاکتورها سلولهای التهابی و به ویژه ماکروفاژهای فعال شده از مسیر جایگزین (M2) هستند که در محلهای آسیب دیده ارتشاح پیدا می کنند.

فیبروبلاستها در پاسخ به سیتوکینها وعوامل رشد از لبه وارد زخم میشوند و به سمت مرکز آن مهاجرت میکنند. برخی از این سلولها ممکن است به سلولهایی به نام میوفیروبلاست تمایز پیدا کنند که حاوی اکتین عضله صاف هستند و فعالیت انقباضی افزایش یافتهای دارند و وظیفهشان نزدیک کردن زخم از طریق کشیدن لبههای زخم به سمت مرکز آن است. فیبروبلاستها و میوفیبروبلاستهای فعال شده، فعالیت فیبروبلاستها و میوفیبروبلاستهای فعال شده، فعالیت سنتیک خود را نیز افزایش میدهند و پروتئینهای بافت همبندی و به خصوص کلاژن را تولید میکنند؛ کلاژن جزء اصلی اسکار کاملاً تکامل یافته است.

#TGP مهم ترین سیتوکین برای سنتز و رسوب پروتئینهای بافت همبند است. TGF eta به وسیله اکثر سلولهای بافت گرانولاسیون تولید می شود، از جمله توسط ماکروفاژهای فعال شده از روش جایگزین. سطوح β-TGF در بافتها در ابتدا توسط فعال سازی پس از رونویسی BTGF خاموش، سرعت ترشح مولکول فعال و عواملی در ECM به خصوص اینتگرینها که فعالیت TGF & را کاهش یا افزایش میدهند تنظیم میشود (از طریق رونسویسی ژن تسنظیم نسمی شود). به علاوه میکروفیبریلهای ساخته شده از فیبریلین نیز میزان دسترسی زیستی & TGF را تنظیم میکنند (فصل ۶). ه TGF مهاجرت و تکشیر فیبروبالاستها را تحریک میکند، سنتز کلاژن و فيبرونكتين را افزايش مىدهد، و با مهار متالوپروتئينازها، تجزيه ECM را کاهش میدهد. β-TGF نه تنها در شکل گیری اسکار پس از آسیب دخیل است، بلکه در تکامل فیبروز در ریه، کبد و کلیهها به دنبال التهاب مزمن نیز نقش دارد. TGF-β اثرات ضد التهابي نيز دارد و پاسخهاي التهابي را محدود مي سازد و به أنها خاتمه میدهد. این کار را با مهار تکثیر لنفوسیتها و فعالیت سایر لكوسيتها أنجام مي دهد.

با پیشرفت روند التیام، تعداد فیبروبلاستهای در حال تکثیر و عروق جدید کاهش می یابد، اما فیبروبلاستها به شکلی پیشرونده فنوتیپی سنتتیکتر به خود می گیرند و همچنین رسوب ECM افزایش می یابد. به طور مشخص سنتز کلاژن برای مستحکم شدن زخم در حال التیام و پایداری مکانیکی آن ضروری است. سنتز کلاژن توسط فیبروبلاستها در اوایل جریان التیام زخم آغاز می شود (روزهای ۳ تا ۵) و بسته به اندازه زخم تا چند هفته ادامه پیدا می کند. تجمع خالص کلاژن نه تنها به افزایش سنتز آن وابسته است بلکه به کاهش تخریب کلاژن نیز بستگی دارد (در ادامه توضیح داده شده). همزمان با بلوغ اسکار، پسرفت پیشرونده عروقی رخ می دهد که در نهایت بافت گرانولاسیون بسیار پر عروق را به اسکاری رنگ پریده و عمدتاً بدون رگ تبدیل می کند.

بازسازی (قالبگیری مجدر) بافت همبند

اسکار بعد از تشکیل شدن، بازسازی می شود تا قدرتش افزوده شود و منقبض بگردد. استحکام زخم به دلیل اتصالات متقاطع کلاژن و افزایش اندازه رشته های کلاژن، بیشتر می شود. به علاوه در نوع کلاژن رسوب یافته نیز تغییری رخ می دهد و کلاژن نوع III که در اوایل فرایند ترمیم رسوب یافته بود با کلاژن نوع I که توان ارتجاعی بیشتری دارد جایگزین می گردد. در زخم های پوستی خوب بخیه شده در عرض ۳ ماه استحکام به در زخم های پوستی خوب بخیه شده در عرض ۳ ماه استحکام به در خرد. انقباض زخم در

ابتدا به وسیله میوفیبروبلاستها صورت میگیرد و در ادامه اتصالات متقاطع رشتههای کلاژن این کار را انجام میدهند.

با گذشت زمان بافت همبند تجزیه شده و اسکار کوچک می گردد. تجزیه کلاژنها و سایر اجزای ECM به وسیله خانوادهای از ماتریکس متالوبروتئینازها (MMPها) انجام می گیرد؟ علت نامگذاری MMPها وابستگی فعالیت آنزیمی أنها به یونهای فلزی (مثل روی) است. انواع گوناگونی از سلولها (فيبروبالاستها، ماكروفاژها، نوتروفيلها، سلولهاي سينوويال، و برخی سلولهای اپی تلیال)، MMPها را تولید می کنند؛ سنتز و ترشح MMPها به وسیله عوامل رشد، سیتوکینها و سایر عوامل تنظیم می شود. MMPها شامل این موارد هستند: کالاژنازهای بینایینی که کلاژن رشتهای را برش میدهند (۳و۲و۱ –MMP)؛ ژلاتینازها (۹و۲- MMM) که کلاژن بی شکل و فیبرونکتین را تخریب میکنند؛ و استروم لیزینها (۱۱و۱۰و۳- MMM) که طيفي از اجزاي ECM از جمله پروتئوگليكانها، لامينين فيبرونكتين، و كلاژن بيشكل را تجريه ميكتند. الاستاز نوتروفیلی، کاتیسین G، پلاسمین، وسایر سرین پروتئینازها نیز می توانند ECM را تجزیه کنند اما در فرآیند بازسازی زخم نسبت به MMPها از اهمیت کمتری برخوردار هستند. به علاوه كالاژنازهاي فعال به سرعت توسط مهاركنندههاي بافتي متالوپروتئينازها (TIMPها) كه اختصاصي هستند مهار مي شوند؛ TIMPها توسط اکثر سلولهای مزانشیمی تولید می شوند. بنابراین تعادل موجود بین MMPها و TIMPها اندازه و ماهیت اسکار را تنظیم میکند.

ريختشناسي

- بافت گرانولاسیون با خصوصیات زیر شناخته می شود:

 تکثیر فیبروبلاستها و شویرگهای ظریف جدید با

 دیواره نازک در یک ماتریکس خارج سلولی سست،

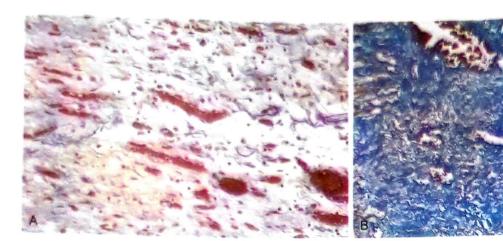
 اغلب همراه با سلولهای التهایی به خصوص

 ماکروفاژها (شکل ۲۶۸-۳). این بافت به شکلی

 پیشرونده به محل آسیب هجوم می برد؛ مقدار بافت

 گرانولاسیون تشکیل شده به اندازه نقص بافتی ایجاد

 شده توسط زخم و شدت التهاب بستگی دارد.
- یک اسکار یا فیبروز موجود در بافتها از فیبروبلاستهای بزرگ، غیر فعال و دوکی شکل، کلاژن متراکم، قطعاتی از بافت الاستیک و سایر اجزای ECM تشکیل یافته است (شکل ۲۶B). آسیبشناسان اغلب از رنگهای اختصاصی برای شناسایی اجزای مختلف بروتئینی اسکارها و بافتهای فیبروتیک



شمکل ۳-۳ (A) بافت گرانولاسیون که عروق متعدد، ادم و ECM سست سلولهای النهابی اتفاقی را نشان میدهد. کلاژن با رنگ آمیزی سه گانه به رنگ آبی در آمده است. کلاژن بالغ اندکی در این ناحیه دیده می شد. (B) رنگ آمیزی سه گانه جو شگاه بالغ، کلاژن بالغ (آبی رنگ) را همواه با مجاری عروقی پراکنده نشان می دهد.

استفاده می کنند. رنگ سه گانه ارشتههای کلاژن را شناسایی می کند و رنگ الاستین رشتههای ظریف الاستین رشتههای ظریف الاستین را شناسایی می کند که جزء اصلی بافت انعطاف پذیر الاستیک می باشد. (رنگ سه گانه در حقیقت شامل سه رنگ است ــ علت نام گذاری اش همین است ـ که گلبولهای قرمز را به رنگ نارنجی، عضله را به رنگ قرمز و کلاژن را به رنگ آبی در می آورد.) پروتئین دیگری از ماتریکس خارج سلولی که استرومای بافت همبند اندامهای طبیعی را می سازد و در اسکارهای تازه تشکیل شده حضور دارد، رتیکولین و در سکارهای تازه تشکیل شده حضور دارد، رتیکولین و توسط یک رنگ اختصاصی قابل شناسایی است.

- گرانولاسیون، مهاجرت و تکثیر فیبروبلاستها، سنتز کلاژن، و بازسازی (قالبگیری مجدد) بافت همبند.
- ماکروفاژها برای هماهنگ کردن فرآیند ترمیم اهمیت بسیاری دارند و این کار را با حذف عوامل مهاجم و تولید سیتوکینها و عوامل رشدی انجام میدهند که تکثیر انواع سلولهای دخیل در فرآیند ترمیم را تحریک میکنند.
- TGF-β یک عامل فیبروژنیک قدرتمند است؛ رسوب ECM به تعادل موجود بین عوامل فیبروژنیک، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPها) که ECM را تجزیه میکنند و میهارکنندههای بافتی MMPها (TIMPها) واسته است.

خلاصه

ترمیم با اسکارگذاری (بافت جوشگاهی)

- در صورتی که بافت آسیب دیده توانایی باززایی نداشته باشد یا چهار چوب ساختاری به شکلی آسیبدیده باشد که نتواند از باززایی حمایت کند، ترمیم توسط رسوب بافت همبند و تشکیل اسکار صورت می گیرد.
- مـراحـل اصلی ترمیم با اسکارگذاری عبارتند از:
 شکلگیری لخته، التهاب، آنـژیونز و شکلگیری بافت

عوامل مخل ترميم بافتى

فرآیند ترمیم بافت به دلیل تأثیرات مختلفی که عمدتاً کیفیت یا کفایت ترمیم را کاهش میدهند تغییر میکند. متغیرهایی که فرآیند بهبودی را دستخوش تغییر میکنند میتوانند خارجی (نظیر عفونت) یا داخلی، سیستمیک یا موضعی باشند.

- عفونت از لحاظ بالینی مهمترین علت تاخیر در ترمیم است. عفونت با طولانی کردن التهاب سبب افزایش آسیب بافتی موضعی میشود.
- دیابت یک بیماری متابولیک است که ترمیم بافتی را به

دلیل بسیاری دچار اختلال میکند (فصل ۲۴) و دلیل سیستمیک مهمی برای التیام غیرطبیعی زخم میباشد.

تغذیه اثرات قابل توجهی بر روی ترمیم میگذارد. به طور مثال کمبود پروتئین و به ویژه کمبود ویتامین C ساخت کلاژن را مهار کرده و ترمیم را به تاخیر می اندازد.

گلوکوکورتیکوئیدها (استروئیدها) اثرات ضد التهابی ثابت شدهای دارند و مصرف آنها می تواند به دلیل مهار تولید AGF و کاهش فیبروز سبب تضعیف بافت جوشگاهی شود. با این حال در برخی موارد اثرات ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها مطلوب است. به طور مثال در جریان عفونتهای قرنیه گاهی از گلوکوکورتیکوئیدها (به همراه آنتی بیوتیکها) استفاده می شود تا بدین ترتیب احتمال بروز کدورت قرنیه در اثر تجمع کلاژن کاهش یابد.

متغیرهای مکانیکی نظیر افزایش فشار موضعی یا پارگی می توانند سبب جدا شدن لبههای زخم از یکدیگر شوند.

پرفیوژن ضعیف در اثر اترواسکلروز و دیابت یا انسداد درناژ وریدی (بهطور مثال در وریدهای واریسی) نیز سبب اختلال در فرایند ترمیم میشوند.

• اجسام خارجی نظیر قطعات استیل، شیشه یا حتی استخوان سبب به تاخیر انداختن ترمیم می شوند.

• نوع و گستردگی آسیب بافتی بر روی ترمیم بعدی اثر میگذارد. بازیابی کامل عملکرد تنها زمانی اتفاق میافتد که بافتها از سلولهایی با قابلیت تکثیر شدن تشکیل یافته باشند؛ حتی با این وجود نیز آسیب شدید ممکن است به بازسازی ناکامل بافتی و حداقل از دست رفتن بخشی از عملکرد منجر شود. آسیب وارده به بافتهایی که از سلولهای بدون توانایی تقسیم تشکیل شدهاند به شکلی اجتنابناپذیر منجر به تشکیل اسکار میگردد؛ مانند التیام انفارکتوس میوکارد.

محل آسیب و خصوصیات بافتی که آسیب دیده است نیز مهم میباشند. به عنوان مثال در التهابات رخ داده در فضاهای بافتی (مانند حفرات پلور، پریتوئن، سینوویوم) گزوداهای اندک ممکن است جذب بشوند و توسط آنزیمهای پروتئولیتیک لکوسیتها هضم بگردند؛ این امر منجر به برطرفشدن التهاب و بازسازی ساختار طبیعی بافت میگردد. با این حال هنگامی که اگزودا بسیار زیاد است بهطوری که امکان بازجذب کامل آن نباشد، ارگانیزه بهطوری که در آن بافت گرانولاسیون به درون میشود؛ فرآیندی که در آن بافت گرانولاسیون به درون اگزودا رشد میکند و در نهایت اسکار فیبروز برجای میگذارد.

نمونههای بالینی التیام غیرطبیعی زخم و تشکیل بافت جوشگاهی (اسکار)

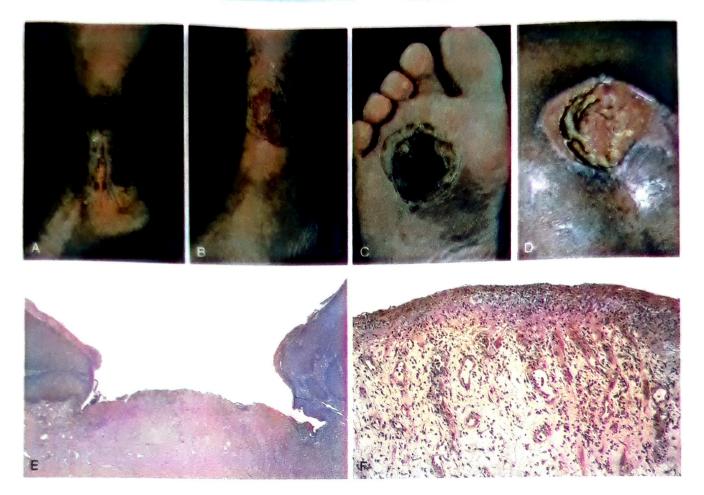
عوارض ترمیم بافت می توانند در اثر اختلال در هر یک از اجزای پایهای فرآیند رخ دهند از جمله نقص در شکلگیری اسکار، تشکیل بیش از حد اجزای ترمیمی و شکلگیری انقباض و جمع شدگی.

نقایص التیام: زخم های مزمن

این موارد در موقعیتهای بالینی متعددی دیده می شوند و در نتیجه عوامل موضعی و سیستمیک ایجاد می گردند. مواردی که در ادامه می آیند برخی نمونههای شایع هستند.

- و زخمهای وریدی ساق با (شکل ۲۷۸–۳) اغلب در افراد سالخورده و در اثر هیپرتانسیون وریدی مزمن روی میدهند؛ این هیپرتانسیون وریدی در اثر وریدهای واریسی شدید یا نارسایی احتقانی قلب ایجاد میشود. رسوب رنگدانه آهن (هموسیدرین) متداول است و از شکسته شدن گلبولهای قرمز حاصل میگردد، ممکن است با التهاب مزمن نیز همراه باشد. این زخمها قادر به التیام یافتن نیستند چرا که اکسیژن اندکی به محل زخم میرسد.
- زخمهای شربانی (شکل ۲۷B–۳) در افراد مبتلا به اترواسکلروز شریانهای محیطی و به خصوص همراه با دیابت بروز مییابند. ایسکمی موجب آتروفی و سپس نکروز پوست و بافتهای زیرین آن میشود. این ضایعات میتوانند کاملاً بدون درد باشند.
- زخمهای فشادی (شکل ۲۷۲-۳) نواحیای از زخم پوستی و نکروز بافت زیرین هستند که در اثر فشار طولانی مدت وارده به بافتها از طرف استخوان ایجاد می شوند؛ مثلاً در افراد سالمند بدون تحرک بستری مبتلا به اختلالات متعدد. ضایعات در اثر فشار مکانیکی و ایسکمی موضعی ایجاد می گردند.
- زخمهای دیابتیک (شکل ۲۸۵–۳) اندامهای تحتانی به خصوص پاها را تحت تأثیر قرار میدهند. نکروز بافتی و شکست خوردن التیام نتیجه بیماری عروق کوچک است که باعث ایسکمی، نوروپاتی، اختلالات متابولیک سیستمیک و عفونتهای ثانویه می شود. از نظر بافت شناسی این ضایعات با زخمهای اپی تلیال (شکل ۲۷۴–۳) و بافت گرانولاسیون گسترده در درم زیرین (شکل ۲۷۴–۳) مشخص می گردند.

در برخی موارد شکست خوردن التیام ممکن است موجب بازشدگی زخم (پارگی زخم) بشود. این رخ داد اگر چه شایع نیست، اما بیشتر بعد از جراحی شکم و در نتیجه افزایش فشار



شمکل ۲۷-۳ زخمهای مزمن نشاندهنده نقایصی در روند التیام زخم هستند. (A-D) نمای بیرونی زخمهای پوستی. (A) زخم وریدی ساق پا؛ (B) زخم شریانی همراه با نکروز بافتی گسترده؛ (C) زخم دیابتیک؛ و (D) زخم فشاری. (E-F) نمای بافتشناسی زخم دیابتی. (E) دهانه زخم (شبیه آتشفشان)؛ (F) التهاب مزمن و بافت گرانولاسیون.

داخل شکمی (مانند آنچه در جریان استفراغ، سرفه یا ایلئوس رخ میدهد) ایجاد میشود.

اسکارگذاری بیش از هد

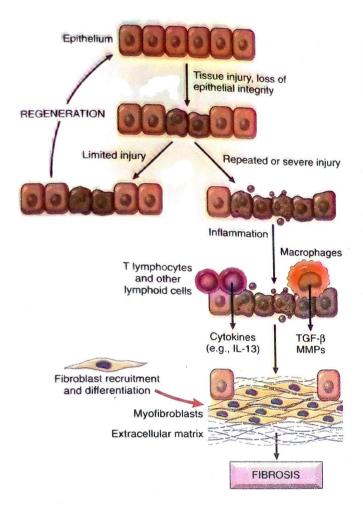
شکلگیری بیش از حد اجزای فرآیند ترمیم می تواند منجر به تشکیل اسکارهای هیپر تروفیک و کلوئید بشود. تجمع مقادیر بیش از حد کلاژن می تواند ایجاد اسکاری برجسته به نام اسکار هیپرتروفیک بکند. این اسکارها اغلب به سرعت رشد می کنند و میوفیبروبلاستها در آنها غلبه دارند، اما در طی ماهها تمایل به کوچک شدن دارند (شکل ۲۸۸–۳). عمدتاً اسکارهای هیپرتروفیک بعد از آسیب حرارتی یا تروماتیکی که لایههای عمقی درم را درگیر می کند شکل می گیرند. اگر بافت اسکار فراتر از مرزهای زخم اصلی رشد کند و پسرفت نکند کلوئید نامیده می شود (شکل ۲۸۹–۳). مشاهده شده است که برخی افراد می شعد تشکیل کلوئید هستند به خصوص افراد نژاد افریقایی.

گرانولاسیون فراو ان یکی دیگر از انحرافات التیام زخم است که با شکلگیری مقادیر زیادی بافت گرانولاسیون مشخص میگردد؛ لبه بافت گرانولاسیون از سطح پوست اطراف برجسته تر میشود و جلوی اپی تلیالیزه شدن مجدد را میگیرد (این فرآیند گوشت مغرور (نیز نامیده میشود). گرانولاسیون اضافه باید به وسیله کوتر یا برش جراحی برداشته شود تا اجازه بازگشت تمامیت اپی تلیال را فراهم کند. به ندرت اسکارهای برشی یا آسیبهای تروماتیک ممکن است با تکثیر بیش از حد فیبروبلاستها وسایر عناصر بافت همبند همراه باشند و در فیبروبلاستها وسایر عناصر بافت همبند همراه باشند و در حقیقت ممکن است بعد از برداشته شدن مجدداً عود کنند. دسمویده ای فیبروماتوزهای مهاجم نئوپلاسمهایی هستند که در ناحیه خاکستری بین تومورهای خوش خیم و بدخیم با درجه پایین قرار می گیرند.

انقباض زخم بخش مهمي از فرآيند طبيعي التيام زخم است.

¹⁻ proud flesh 2- desmoids

³⁻ aggressive fibromatoses





شیکل ۲۰ ۳ نمونه های بالینی اسکارگذاری و رسوب کلاژن بیش از حد. (A) اسکار هیپر تروفیک. (B) کلوئید. (C) نمای میکروسکوپی کلوئید. به رسوب ضخیم بافت همبند در درم توجه کنید.

شکل تشدید شده این فرآیند منجر به جمعشدگی و ناهنجاری های شکلی زخم و بافتهای اطراف آن می شود. جمع شدگی ها بیشتر تمایل دارند در کف دستها، کف پاها و سطح قدامی توراکس بروز پیدا کنند. جمع شدگی ها معمولاً بعد از سوختگی های جدی دیده می شوند و در حرکت مفاصل اختلال ایجاد می کنند.

فيبروز در اعفناي پارانشيمي

واژه فیبروز برای اشاره به رسوب بیش از حد کلاژن و سایر اجزای ECM در بافت به کار میرود. واژههای اسکار و فیبروز ممکن است به جای یکدیگر استفاده شوند اما فیبروز اغلب به رسوب غیر طبیعی کلاژن اشاره دارد که در جریان بیماریهای مزمن در اعضای داخلی بدن رخ میدهد. مکانیسمهای پایهای فیبروز مشابه مکانیسمهای دخیل در شکلگیری اسکار در پوست در جریان ترمیم بافتی میباشند. فیبروز فرآیندی پاتولوژیک است که توسط محرکهای آسیبرسان پایدار مانند عفونت مزمن و

شکل ۲۹-۳ مکانیسمهای فیبروز. آسیب پایدار بافتی منجر به التهاب مزمن و از دست رفتن ساختار بافت می شود. سیتوکینهای تولید شده توسط ماکروفاژها و سایر لکوسیتها مهاجرت و تکثیر فیبروبلاستها و میوفیبروبلاستها و رسوب کلاژن و سایر پروتئینهای ماتریکس خارج سلولی را تحریک میکنند. نتیجه نهایی جایگزین شدن بافت طبیعی با فیبروز است.

واکنشهای ایمنی القا میگردد و معمولاً با از دست رفتن بافت همراه است (شکل ۲۹–۳). فیبروز احتمالاً مسئول اختلال عملکرد قابل توجه عضو و حتی نارسایی عضو است.

همان طور که پیش از این گفته شد، سیتوکین اصلی دخیل در فیبروز ها TGF است. مکانیسمهایی که باعث افزایش فعالیت TGF می شوند، به دقت شناسایی نشدهاند، اما مرگ سلول در اثر نکروز یا آپوپتوز و تولید ROS احتمالاً آغازگرهایی مهم هستند (صرفنظر از نوع بافت). سلولهایی که در پاسخ به تحریک ها TGF، کلاژن تولید می گنند بر حسب نوع بافت بسیار میناوتند. در بیشتر اعضای بدن از جمله ریه و کلیه،

of the cellular mechanisms of fibrosis, with an emphasis on the role of the immune system in fibrotic reactions to chronic infections.]

Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, Sci Transl Med 6:265r6, 2014. (A modern review of host responses that contribute to tissue repair.)

Flammagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S: The cell biology of phagocytosis, Ann Reo Pathol Mech Dis 7:61–98, 2012. [A modern discussion of the receptors involved in phagocytosis, the molecular control of the process, and the biology and functions of phagosomes.]

Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al: Therapy for fibrotic discases: nearing the starting line, Sci Transl Med 5:167sr1, 2013. [An excellent review of the current concepts of the pathogenesis of fibrosis, emphasizing the roles of different cell populations and the extracellular matrix, and the potential for translating basic knowledge to the development of new therapies.]

Gabay C., Lamacchia C., Palmer G: II.-1 pathways in inflammation and human diseases, Nat Rev Rheumatol 6:232, 2010. [An excellent review of the biology of II.-1 and the therapeutic targeting of this cytokine in inflammatory diseases.]

Hubmacher D, Apte SS: The biology of the extracellular matrix: novel insights, Curr Opin Rhamatol 25:65-70, 2013. [A brief review of the structural and biochemical properties of the ECM.]

Kalliolias CD, Ivashkiv LB: TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies, Nut Rev Rheumutol 12:49, 2016. [An excellent review of TNF and its signaling pathways, and the development and clinical efficacy of TNF inhibitors.]

Khanapure SP, Carvey DS, Janero DR, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers, Curr Top Med Chem 7:311, 2007. [A summary of the properties of this important class of inflammatory mediators.]

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation, Nut Rev Immunol 13:159-175, 2013. [An excellent review of neutrophil generation, recruitment, functions and fales, and their roles in different types of inflammatory reactions.]

Kopp JL, Grompe M, Sander M: Stem cell versus plasticity in liver and pancreas regeneration, Nat Cell Biol 18:238, 2016. [An excellent review of the relative contributions of parenchymal cells and stem cells to organ regeneration.]

Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: The multifaceted functions of neutrophils, Ann Rev Pathol Mech Dis 9:181, 2014. [An excellent review of neutrophil biology.]

McAnully RJ: Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function, and role in disease, Int J Biochan Cell Biol 39:666, 2007. [A discussion of the two major types of stroma cells and their roles in tissue repair and fibrosis.]

Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation, Cell 140:871, 2010. [A discussion of the abnormalities that lead to chronic inflammation.]

Okin D, Medzhitov R: Evolution of inflammatory diseases, Curr Biol 22:R733-R740, 2012. [An interesting conceptual discussion of the balance between the high potential cost and benefit of the inflammatory response and how this balance may be disturbed by environmental changes, accounting for the association between inflammation and many of the diseases of the modern world.]

Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb 7: Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling, Nat Rev Mol Cell Biol 8:221, 2007. [A review of the function of matrix modifying enzymes in tissue repair.]

Ricklin D, Lambris JD: Complement in immune and inflammatory disorders, J Immunol 190:3831–3838, 3839–3847, 2013. [Two companion articles on the biochemistry and biology of the complement system, and the development of therapeutic agents to alter complement activity in diversal.]

Rock KL, Latz E, Ontiveros F, et al: The sterile inflammatory response, Annu Rev Immunol 28:321–342, 2010. |An excellent discussion of how the immune system recognizes necrotic cells and other noninfectious harmful agents.|

Romito A, Cobellis G: Pluripotent stem cells: current understanding and future directions, Stem Cells Int 2016. [Epub 2015] [A cogent summary of endogenous and induced pluripotent stem cells.]

Schmidt S, Moser M, Sperandio M: The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies, Mol Immunol 55:49–58, 2013. [A review of the mechanisms of leukocyte recruitment and leukocyte adhesion deficiencies.]

میوفیبروبلاستها منبع اصلی کلاژن هستند اما سلولهای اقماری مهم ترین تولیدکنندگان کلاژن در سیروز کبدی هستند.

اختلالات فیبروتیک بیماریهای مزمن و ناتوان کننده مختلفی را شامل می شوند مثل سیروز کبدی، اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرما)، بیماریهای فیبروزان ریه (فیبروز ریوی القا شده ریوی با علت ناشناخته، پنوموکونیوز، و فیبروز ریوی القا شده توسط دارو یا پرتوتابی)، بیماری مرحله نهایی کلیه، و پریکاردیت تحدیدی. این شرایط در فصلهای مربوط به خود در ادامه کتاب بحث شدهاند. از آن جایی که فیبروز علت اصلی ناتوانی و مرگ در این شرایط است، تمایل زیادی برای تکامل داروهای ضد فیبروز وجود دارد.

خلاصه

التيام زخم پوستى و جنبههاى پاتولوژيك ترميم

- مراحل اصلی التیام زخم پوستی عبارتند از: التهاب، شکلگیری بافت گرانولاسیون، و بازسازی (قالبگیری مجدد) ECM.
- زخمهای پوستی می توانند با جوش خوردگی اولیه
 (التیام اولیه) یا جوش خوردگی ثانویه (التیام ثانویه)
 ترمیم شوند؛ التیام ثانویه شامل اسکارگذاری بیشتر و جمع شدگی زخم می باشد.
- التیام زخم توسط شرایط متعددی دستخوش تغییر می شود به خصوص عفونت و دیابت؛ نبوع، حجم و محل آسیب عوامل مهمی هستند که فرآیند ترمیم را تحت تأثیر قرار می دهند.
- تولید بیش از حد ECM می تواند در پوست ایجاد کلوئید کند.
- تحریک مداوم سنتز کلاژن در بیماریهای التهابی مزمن منجر به فیبروز بافت می گردد که اغلب با از دست رفتن گسترده بافت و اختلال عملکردی همراه است.

مطالب ينشنهادي جهت مطالعه

Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease, Nat Med 17:1371–1380, 2011. [An excellent review of the cell biology of lymphatic vessels, their functions in immune and inflammatory reactions, and their roles in inflammatory, neoplastic, and other diseases.]

Dennis EA, Norris PC: Eicosanoid storm in infection and inflammation, Nat Rev Immunol 15:511, 2015. [A review of the pro- and antiinflammatory activities of eicosanoids.]

Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, et al: Host responses in tissue repair and fibrosis, Ann Rev Pathol Mech Dis 8:241, 2013. [An overview

- Sea A. Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas, J Clin Invest 122:787-795, 2012. [An excellent review of macrophage subpopulations, their generation, and their roles in inflammation, infections, cancer, and metabolic disorders.]
- Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair, Science 324:1666, 2009. [An excellent review of the role of tissue stem cells in repair.]
- Steams-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis, Ann Rev Pathol Mech Dis 6:19, 2011. [A discussion
- of the current concepts of puthogenic mechanisms in sepsis and septic shock.]
- Welti J, Loges S, Dimmeler S, et al: Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer, J Clin Invest 123:3190, 2013. [A review of new advances in elucidating the stimuli and control of angiogenesis, and the development of therapies targeting the process.]
- Zlotnik A, Yoshie O: The chemokine superfamily revisited, Immunity 36:705-716, 2012. [An excellent update on the classification, functions, and clinical relevance of chemokines and their receptors.]



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

كانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب



اختلالات همودینامیک، ترومبوآمبولی، و شوک

Telegram: >>> @khu_medical

رئوس مطالب فصل

پرخونی و احتقان، ۱٤۷ خیز، ۱٤۸ افزایش فشار هیدروستاتیک، ۱۴۹ کاهش فشار اسمزی پلاسما، ۱۵۰ انسداد لنفاوی، ۱۵۰ احتباس سدیم و آب، ۱۵۱ خونریزی، ۱۵۲ هموستاز و ترومبوز، ۱۵۳

هموستاز طبیعی، ۱۵۳ ترومبوز، ۱۳۱ انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، ۱۳۸ تمبولی، ۱۶۸ ترومبو آمبولی ربوی، ۱۳۸ ترومبو آمبولی سیستمیک، ۱۳۹ آمبولی چربی، ۱۳۹

آمبولی هوا، ۱۷۰ انفارکتوس، ۱۷۱ عوامل مؤثر بر ایجاد انفارکتوس، ۱۷۳ شوک، ۱۷۶ بیماریزایی شوک سپتیک، ۱۷۵ مراحل شوک، ۱۷۷

سلامت سلولها و بافتها به گردش خون آنها وابسته است که اکسیژن و مواد مغذی موردنیاز را فراهم کرده و مواد زائد حاصل از متابولیسم سلول را پاک میکند. پروتئینهای پلاسما در شرایط طبیعی با گذر خون از بسترهای مویرگی، درون عروق باقی میمانند و حرکت خالص اندکی از آب و الکترولیتها به درون بافتها وجود دارد. این تعادل اغلب توسط عوامل پاتولوژیکی که عملکرد اندوتلیوم را تغییر میدهند، فشار هیدروستاتیک عروقی را افزایش میدهند و یا محتوای پروتئینی پلاسما را کاهش میدهند به هم میخورد. موارد ذکر شده همگی میتوانند سبب ایجاد خیز شوند که به تجمع مایع در اثر حرکت خالص رو به خارج محل و شدت میتواند اثرات اندک و یا قابل توجهی داشته باشد. محل و شدت میتواند اثرات اندک و یا قابل توجهی داشته باشد. خیز در اندامهای تحتانی میتواند سبب احساس تنگشدن کفش فرد پس از یک روز بیتحرکی شود، اما خیز در ریهها سبب پر شدن آلوئولها و بروز هیپوکسی تهدیدکننده حیات میگردد.

عروق خونی ما به میزان شایعی در معرض درجات مختلفی از تروما قرار دارند. هموستاز فرآیند لخته شدن خون است که از خونریزی بیش از حد پس از آسیب عروقی جلوگیری میکند.

هموستاز ناکافی می تواند سبب خونریزی شود. خونریزی سبب ایجاد اختلال در خونرسانی بافت منطقه می شود و در صورتی که شدید باشد و به سرعت رخ دهد می تواند باعث افت فشارخون، شوک و مرگ شود. بالعکس، لخته شدن نابجا (ترومبوز) یا مهاجرت لخته ها (آمبولی) می تواند سبب انسداد عروق خونی شده و بالقوه باعث مرگ سلولی ایسکمیک (انفارکتوس) شود. در حقیقت می توان گفت ترومبو آمبولی علت زمینه ای سه عامل اصلی مرگومیر و ناتوانی در کشورهای توسعه یافته است: انفارکتوس میوکارد، آمبولی ریوی و وقایع مغزی عروقی (سکته مغزی).

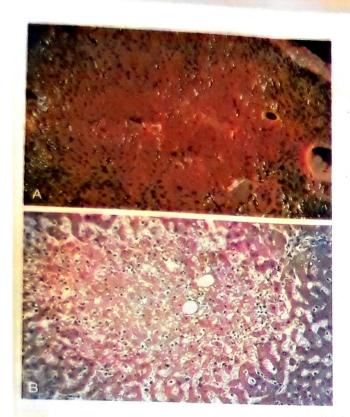
با این مقدمه، بحث خود را دربارهٔ اختلالات همودینامیک، با بررسی شرایطی که باعث افزایش حجم خون بافتها میشوند، شروع میکنیم.

پرخونی و احتقان

پرخونی و احتقان هر دو به افزایش حجم خون داخل بافت اشاره دارند، اما مکانیسمهای زمینهای متفاوتی دارند. پرخونی فراًیندی فعال است که ناشی از اتساع آرتریولها و افزایش جریان خون در نقاط التهاب یا در عضلات اسکلتی در حال ورزش میباشد. بافتهای پرخون قرمزتر از حالت طبیعی میباشند که تراکم خون اکسیژن دار است. احتقان فرآیندی غیرفعال است که به دنبال اختلال در خروج خون وریدی از بافت رخ میدهد. احتقان میتواند به صورت سیستمیک رخ دهد (مثلاً در نارسایی قلبی) و یا به دنبال انسداد ایزوله وریدی به صورت موضعی رخ دهد بافتهای محتقن رنگ غیرطبیعی آبی قرمزی دارند (سیانوز) که بافتهای از تجمع هموگلوبین بدون اکسیژن در منطقه درگیر میباشد. خونرسانی ناکافی بافتی و هیپوکسی پایدار در احتقان میباشد. خونرسانی ناکافی بافتی و هیپوکسی پایدار در احتقان مزمن و پایدار میتواند سبب مرگ سلولهای پارانشیمی و فیبروز مزمن و پایدار میتواند سبب مرگ سلولهای پارانشیمی و فیبروز کاهی اوقات پاره شدن مویرگها و ایجاد خونریزیهای کانونی گاهی اوقات پاره شدن مویرگها و ایجاد خونریزیهای کانونی

ا ریختشناسی

سطح مقطع بافتهای پرخون یا محتقن مرطوب و خونریزی دهنده است. احتقان ریبوی خاد در معاینه میکروسکوپی به صورت مویرگهای آلوئولی محتقن از خون و درجات متفاوتی از خیز سیتوم آلوئولی و خونریزی داخل آلوئولی خود را نشان میدهد. در جریان احتقان ریوی مزمن سیتوم ضخیم و فیبروتیک می شود و در فضاهای آلوئولي ماكروفاژهاي متعدد حاوي هموسيدرين (سلولهای نارسایی قلبی) حاصل از گلبولهای قرمز فاگوسیتوز شده دیده می شود. در احتقان کبدی حاد ورید مرکزی و سینوزوئیدها متسع میشوند و حتی ممکن است سلولهای کبدی به دنبال نکروز جدا شوند. سلولهای کبدی پریپورتال که به دلیل نزدیکیشان به آرترپولهای کبدی اکسیژن رسانی بهتری دارند، کمتر دچار هیپوکسی شدید میشوند و ممکن است تنها دچار تغییرات چربی برگشت پذیر شوند. در احتقان کبدی مزمن و غیر فعال نواحی مرکزی لبولهای کبدی در معاینه گراس رنگی قرمز قهوهای دارند و اندکی فرورفتهاند (به دلیل از دست رفتن سلولها) و در مقایسه با مناطق احاطه کننده از کبد غیرمحتقن و گاهی چرب، برجستهتر است (کبد جوز هندی) (شکل ۱A-۴-۱). یافتههای میکروسکوییک عبارتند از نکروز مرکز لبولی سلول کبدی، خونریزی و ماکروفاژهای حاوی هموسیدرین (شکل B ۱-۴).



شکل ۱-۴ کبد با احتقان مزمن غیرفعال و نکروز خونریزی دهنده (A) در این نمونه اتوپسی، نواحی مرکزی قرمز رنگ هستند و در مقابله پارانشیم زنده اطراف فرورفته هستند که منظره "کبد جوز هندی" را ایجا میکند (علت نامگذاری این است که نمای آن مشابه سطح مقطع جو هندی است). (B) منظره میکروسکوپی نشاندهنده نکروز کبدی مرکز چلولی به همراه خونریزی و سلولهای التهابی پراکنده است.

Edowne Ujl K

تقریباً ۶۰٪ از وزن بدون چربی بدن آب است، که دو سوم آ درون سلولی و باقی آن در بخشهای برون سلولی است، که بیش به صورت مایع بینابینی میباشد (تنها حدود ۵٪ از کل آب بد در پلاسمای خون قرار دارد). همان طور پیشتر اشاره شاصطلاح خیز بر افزایش مایع موجود در فضاهای بینابینی بافت دلالت دارد. مایع خارج عروقی همچنین میتواند در حفرات بد تجمع پیدا کند، و این تجمعات در مجموع افیوژن نامیا میشوند؛ مثال: افیوژن در حفرهٔ پلور (هیدروتوراکس)، حف پریکارد (هیدروبریکارد') یا حفرهٔ صفاقی (هیدروبریتوئن بریکارد (هیدروبریکارد') یا حفرهٔ صفاقی (هیدروبریتوئن آسیت آ). آنازارک عبارت است از خیز شدید و فراگیر همراه تورم شدید بافت زیرپوستی و تجمع مایع در فضاهای بدن.

²⁻ hypdroperitoneum

⁴⁻ anasarca

فهرستی از علل عمدهٔ خیز در جدول ۱-۴ آمده است. مكانيسمهاى ادم التهابي عمدتاً با افزايش نفوذپذيري عروق در ارتباط هستند و در فصل ۳ شرح داده شدهاند. در زیر، علل غیرالتهابی خیز به تفصیل بیشتری شرح داده می شوند.

معمولاً، اثرات متضاد فشار هیدورستاتیک رگی و فشار اسمزی کولوئیدی پلاسما، عوامل اصلی حاکم بر حرکت مایع بین فضاهای رگی و بینابینی میباشند. بهطور طبیعی خروج مایع از انتهای سرخرگچهای بستر رگهای ریز ۲، به داخل فضای بینابینی توسط جریان رو به داخل موجود در انتهای سیاهرگی تقريباً متعادل مىشود؛ مقدار كمى مايع بينابيني اضافى توسط رگهای لنفاوی زهکشی میشود. خواه افزایش فشار مویرگی و خواه کاهش فشار اسمزی ـ کولوئیدی میتواند منجر به افزایش مایع بینابینی شود (شکل ۲–۴). در هر مورد، همچنان که مایع برون رگی انباشته می شود، فشارهای افزایش یافتهٔ هیدورستاتیک بافتی و اسمزی پلاسما سرانجام به تعادلی جدید دست پیدا می کنند، و مایع خیز اضافی موجود در فضای بینابینی نیز از طریق رگهای لنفاوی زهکش، که در نهایت از طریق مجرای صدری به جریان خون باز می گردد. (شکل Y-Y).

مایع خیزی که در هنگام افزایش فشار هیدروستاتیک یا كاهش فشار كلوئيدي داخل عروقي تجمع مي يابد، يك ترانسودای کم پروتئین است؛ بر خلاف آن، مایع خیز التهابی یک اگزودای پر پروتئین با وزن مخصوص بالاست، زیرا در اثر افزایش نفوذیذیری عروق ایجاد شده است. اعداد معمول برای بررسی وزن مخصوص (<۱/۰۱۲ برای ترانسودا و ۱/۰۲۰۰ را برای اگزودا) مرزها مشخص میکنند، ولی کاربرد بالینی ندارند. در این جا به شرح علل مختلف خیز میپردازیم.

افزايش فشار هيدروستاتيك

افزایش فشار هیدروستاتیک به طور معمول ناشی از اختلالاتی است که بازگشت وریدی را مختل میکنند. افزایشهای موضعی در فشار داخل عروقی می توانند به طور مثال ثانویه به ترومبوذ سیاهرگی عمقی و در اندامهای تحتانی همراه با خیز محدود به قسمتهای دیستال به ترومبوز در پای مبتلا باشند. افزایشهای فراگیر در فشار سیاهرگی، همراه با خیز عمومی حاصله، با بیشترین شیوع در نارسایی احتقانی قلب رخ میدهند (فصل ۱۱). شکل ۳-۴ مکانیسمهای به هم مرتبطی را که زمینهساز خیز جنرالیزه ناشی از نارسایی قلب، کلیه و کبد میباشند، نشان می دهد. عوامل مختلفی فشار هیدروستاتیک وریدی را در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب افزایش میدهند (شکل ۳-۳). برون ده قلبی کاهش یافته، منجر به احتقان وریدی سیستمیک شده و به دنبال آن، فشار هیدروستاتیک مویرگی

جدول ۱-۲ علل خيز

افزايش فشار هيدروستاتيك

اختلال مازگشت سیاهرگی نارسایی احتقانی قلب

پریکاردیت فشارنده

آسیت (سیروز کبدی)

انسداد یا تحت فشار قرار گرفتن سیاهر<mark>گ</mark>

ترومبوز

فشار خارجی (مثلاً، توده)

عدم فعالیت اندام تحتانی به علت آویزان بودن به مدت طولانی

گرما

اختلال در تنظیم عصبی ـ هومورال

كاهش فشار اسمزي يلاسما (هيپوپروتئينمي)

گلومرولوپاتیهای از دستدهنده پروتئین (سندرم نفروتیک) سیروز کبدی (آسیت)

سوء تغذيه

گاستروآنتروپاتی از دستدهندهٔ پروتئین

انسداد لنفاوي

التهابي

نئوپلاستیک

پس از جراحی

پس از پر تودهی

احتباس سديم

مصرف بیش از حد نمک همراه با نارسایی کلیوی

افزایش بازجذب لولهای سدیم

كاهش خونرساني كليوي

افزایش ترشح رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون

التهاب

التهاب حاد

التهاب مزمن

رگزایی

افزایش مییابد. نارسایی احتقانی قلب با کاهش برون ده قلب و بنابراین کاهش خونرسانی کلیوی مرتبط است. کاهش خونرسانی کلیوی به نوبهٔ خود محور رنین _ آنژیوتانسین _ آلدوسترون را به راه می اندازد، که باعث احتباس آب و سدیم توسط کلیهها (هايبرآلدوسترونيسم ثانويه) مي شود. هدف از اين كار افزودن حجم درون رگی و از آن طریق، بهترکردن برون ده قلبی همراه با

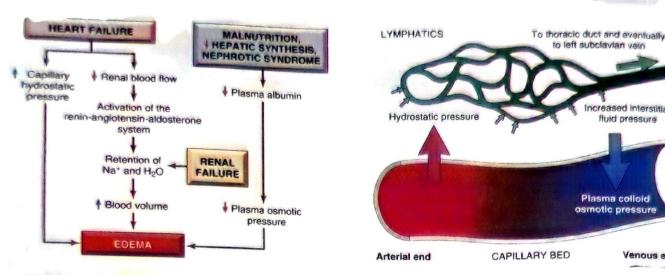
1- arteriolar

3- thoracic duct

²⁻ microcirculation

⁴⁻ deep vein thrombossis

Venous end



مسیرهایی که به دنبال نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی یا شکل ۳-۴ كاهش فشار اسموتيك پلاسما سبب بروز خيز مي شوند.

آلبومین از گردش خون از دست میرود یا به مقدار ناکافی ساخته مى شود، علل شايع كاهش فشار اسمزى بلاسما هستند. سندرج نفروتیک مهمترین عامل از دست دادن آلبومین از خون است. در بیماریهایی که با سندرم نفروتیک مشخص می شوند (فصل ۱۴)، نفوذیذیری مویرگهای گلومرولی افزایش یافته، و منجر به از دست رفتن آلبومین (وسایر پروتئینهای پلاسما) از طریق ادرار می شود، که در نتیجهٔ آن، خیز جنرالیزه بروز می کند. کاهش تولید اَلبومین در بیماری کبدی شدید (مثل سیروز) (فصل ۱۶) و سوء تغذیهٔ پروتئین (فصل ۸) اتفاق میافتد. سطوح پایین ألبومين (به هر علتي) به ترتيب موجب ادم، كاهش حجم داخل عروقی، کاهش خون رسانی به کلیه، و هیپر آلدوسترونیسم ثانویه، مى شود. متأسفانه، افزايش احتباس آب و نمك توسط كليهها، نه تنها نمى تواند كاهش حجم پلاسما را اصلاح كند، بلكه خيز را تشدید می کند؛ چرا که نقص اولیه (کمبود پروتئین سرم) همچنان يابرجاست.

انسداد لنفاوي

ادم می تواند در اثر انسداد لنفاوی ایجاد شود، که باز جذب مایع از فضاهای بینابینی را مختل میکند. اختلال در زهکشی لنفاوی و خیز لنفاوی اناشی از آن معمولاً متمرکز است، و ممکن است ناشی از انسداد التهابی یا نئوپلاستیک باشد. مثلاً، عفونت انگلی فیلارباز^۳ اغلب باعث فیبروز گسترده رگها و گرههای لنفاوی در

2- localized

3- filariasis

1- lymphedema

عوامل مؤثر بر گذر مایعات از جدارهای مویرگی. نیروهای هیدروستاتیک و اسمزی مویرگی در حالت طبیعی در تعادل هستند، به طوری که هیچگونه از دست رفتن یا به دست آوردن خالص مایعات از میان بستر مویرگی وجود ندارد. با این حال، افـزایـش فشــار هیدورستاتیک یا کاهش فشار اسمزی پلاسما منجر به انباشت خـالص مایع برونرگی (خیز) میشود. همچنان که فشار مایع بـینابینی افـزایش می یابد، رگ های لنفاوی بافت قسمت زیادی از این حجم اضافی را دور کرده، در نهایت آن را از طریق مجرای صدری به گردش خون باز می گردانند. اگر حجم این مایع از توانایی رگ های لنفاوی در زهکشی بافت فراتر رود، خيز بافتي ايجاد مي شود.

برقرار نمودن مجدد خونرسانی طبیعی کلیوی می باشد. با این حال، اگر قلب که در حال نارسا شدن است نتواند برون ده قلبی را افزایش دهد، اضافه بار مایع صرفاً منجر به افزایش فشار سیاهرگی، و در نهایت خیز می شود. در نتیجه یک چرخهٔ معیوب احتباس کلیوی مایع و خیز بدترشونده رخ می دهد، مگر آنکه برون ده قلبی به حال اول برگردانده شده یا از احتباس کلیوی آب كاسته شود (مثلاً از طريق محدودكردن نمك، ديورتيكها، و/يا أنتاگونيستهاي الدوسترون). از آن جايي كه هيپرالدوسترونسيم ثانویه یک ویژیگی مشترک در بین خیزهای جنرالیزه است، محدودیت نمک، دیورتیکها و آنتاگونسیتهای آلدوسترون در كنترل ادم جنراليزة ناشى از علل غير قلبى نيز كمككننده هستند.

كاهش فشار اسمزى بلاسما

کاهش غلظت آلبومین پلاسما منجر به کاهش فشار اسمزی کلوئیدی خون، و در نتیجه از دست رفتن مایعات از گردش خون، می شود. در شرایط طبیعی، تقریباً نیمی از پروتئین های پلاسما را ألبومين تشكيل مىدهد. بنابراين، شرايطى كه در طى آن منطقهٔ مغبنی می شود. خیز حاصله در اندامهای تناسلی خارجی و اندامهای تحتانی به قدری شدید است که پیلیایی خوانده می شود. انفیلتراسیون و انسداد عروق لنفاوی سطحی در سرطان پستان می تواند سبب خیز پوست روی آن شود. به این ظاهر پوست پستان که فرورفتگیهای ظریفی دارد Peau d'orange است. (پوست پرتقالی) گفته می شود که مشخصه سرطان پستان است. ادم لنفاوی ممکن است گاهی به دنبال درمان رخ دهد. یکی از علل نسبتاً شایع این علامت بالینی زنان مبتلا به سرطان پستان هستند که تحت رزکسیون غدد لنفاوی زیربغلی و / یا پرتوتابی قرار می گیرند که هر دو می توانند درناژ لنفاوی را مختل کنند و سبب ادم لنفاوی بازو شوند.

احتباس سديم و آب

افزایش نمک، همراه با آبی که اجباراً همراه آن است، هم باعث افزایش فشار هیدروستاتیک (به علت افزایش حجم مایع درون رگی) می شود و هم باعث کاهش فشار اسمزی کولوئیدی رگی می گردد. احتباس نمک ممکن است به همراه هرگونه کاهش حاد کارکرد کلیوی، شامل گلومرولونفریت متعاقب عفونت استربتوکوکی، و نارسایی حاد کلیوی رخ دهد (فصل ۱۴).

اريختشناسي

خیز به سهولت، در نمای ظاهری تشخیص داده میشود؛ از نظر میکروسکوپی، عموماً مایع خیز صرفاً به صورت تورم خفیف سلولها همراه با پراکندهشدن و از هم جداشدن اجزای بستر برونسلولی، آشکار میباشد. هرچند هر اندام یا بافتی در بدن ممکن است درگیر شود، اما خیز با بیشترین بروز در بافتهای زیرپوستی، ریهها، و مغز دیده میشود.

خیز زیرپوستی برحسب علت آن ممکن است توزیع متفاوتی داشته باشد، و میتواند منتشر باشد یا اینکه در مناطقی با بالاترین فشارهای هیدروستاتیک، بارزتر باشد. در مورد اخیر، توزیع خیز تحت تأثیر گرانش قرار میگیرد و وابسته به ثقل نامیده میشود. فشار انگشت بر روی بافت زیرجلدی دچار خیز باعث جابجایی مایع بینابینی و ایجاد فرورفتگی به شکل انگشت میشود. به این حالت خیز گودهگذار گفته میشود. خیز به دنبال اختلال عملکرد کلیوی یا سندرم نفروتیک اغلب در ابتدا در بافتهای همبندی شل (به طور مثال پلکها، سبب خیز پریاوربیتال میشود) خود را نشان میدهد. در خیز ریوی وزن ریهها اغلب دو تا سه برابر طبیعی میشود و مقطعبرداری از آنها نشاندهنده

مایع کف آلود گاهی آمیخته با خون است که نمایانگر آمیزهای از هوا، مایع خیز و گلبولهای قرمز تراوش کرده از رگ میباشد. خیز مغزی میتواند لوکالیزه (به طور مثال ناشی از آبسه یا تومور) یا جنرالیزه باشد که به طبیعت و شدت فرآیند پاتولوژیک یا آسیب بستگی دارد. در خیز جنرالیزه شیارها باریک میشوند و شکنجها متورم شده و علائم فشرده شدن آنها بر روی جمجمه دیده میشود.

خصوصيات باليني

اثرات خيز ممكن است از صرفاً ناراحتكننده تا سريعاً كشنده متغیر باشند. خیز بافت زیرپوستی در نارسایی قلبی یا کلیوی عمدتاً از آن نظر که بر بیماری زمینهای دلالت دارد، حائز اهمیت است؛ با این حال، در صورت چشمگیر بودن، ممکن است فرآیند التیام زخم یا پاکسازی عفونت را مختل کند. خیز ریوی مشکل بالینی شایعی است که اغلب در زمینه نارسایی بطن چپ دیده می شود، اما می تواند طی نارسایی کلیه، سندرم دیسترس حاد تنفسى (فصل ۱۱) و اختلالات التهابي و عفوني ريه نيز رخ دهد. از سوی دیگر، خیز ریوی می تواند از طریق تداخل با کارکرد تهویهای طبیعی، باعث مرگ شود. نه تنها مایع در تیغههای حبابچهای ۳ در اطراف مویرگها جمع می شود و مانع انتشار اکسیژن می گردد، بلکه مایع خیز موجود در فضاهای حبابچهای نيز محيط دلخواهي براي عفونت باكتريايي خلق ميكند. خيز مغزی وخیم است و می تواند به سرعت کشنده باشد؛ در صورت شدید بودن آن، ماده مغزی ممکن است ـ مثلاً از طریق سوراخ بزرگ منق پیدا کند (بیرون بزند)، یا ممکن است رگهای تأمین کننده خون ساقه مغز تحت فشار قرار گیرند. هر یک از این وضعيتها مي تواند مراكز بصل النخاعي را أزرده كرده و باعث مرگ شود (فصل ۲۳).

خلاصه

خير

- خیز، نشت مایع از عروق به فضای بینابینی است. این مایع ممکن است عاری از پروتئین (ترانسودا) یا غنی از پروتئین (اگزودا) باشد:
 - خیز می تواند ناشی از هر یک از شرایط زیر باشد.
 - 2- elephantiasis
 - 4- foramen magnum
- 1 inguinal
- 3- alveolar septa

- افزایش فشار هیدروستاتیک (مثلاً در نارسایی قلىي)
 - افزایش تراوایی عروقی (مثلاً به دنبال التهاب)
- کاهش فشار اسموتیک کلوئید به علت کاهش غلظت آلبومين يلاسما
- کاهش تولید (نظیر بیماری کبدی، سوءتغذیه
- افزایش از دست دادن (به طُور مثال در سندرم نفروتیک)
 - انسداد لنفاوي (نظير التهاب يا بدخيمي)
 - احتباس سدیم (مثلاً در نارسایی کلیه)

خونريزي

خونریزی عموماً بر تراوش خون به بیرون از رگها به ع<mark>ل</mark>ت پا<mark>رگ</mark>ی رگهای خونی یا تشکیل مختل لخته دلالت دارد. همانگونه که در بالا شرح داده شد، خونریزی مویرگی می تواند در وضعیتهای احتقان مزمن رخ دهد. تروما، أترواسكلروز، يا ضايعات التهابي يا بدخیمی در دیوارهٔ یک رگ نیز میتوانند منجر به خونریزی شوند. در صورتی که رگ آسیب دیده یک سرخ رگ یا سیاهرگ بزرگ باشد، خونریزی می تواند وسیع باشد.

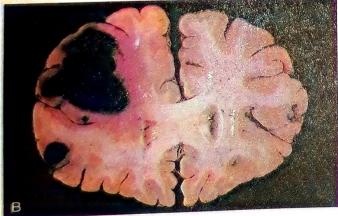
خطر خونریزی (معمولاً به دنبال آسیبی که به نظر مهم نمیرسد) در اثر اختلالات بالینی بسیاری افزایش مییابد. این اختلالات، اختلالات خونریزی دهنده نامیده می شوند و می توانند علل متنوعی داشته باشند؛ شامل: نقایص ارثی یا اکتسابی در ديوارهٔ عروق، پلاكتها يا فاكتورهاي انعقادي؛ يعني همهٔ عواملي که باید برای یک هومئوستاز مؤثر به درستی کار کنند. این موارد در قسمت بعدی توضیح داده می شوند. در اینجا ما به خصوصیات بالینی خونریزیها (بدون توجه به علت آنها) می پردازیم.

خونریزی می تواند تظاهرات و عواقب بالینی متفاوتی داشته

• خونریزی ممکن است خارجی باشد یا اینکه درون یک بافت محصور شود؛ این انباشت هماتوم خوانده می شود. هماتومها ممكن است نسبتاً بي اهميت باشند (مثلاً در كبودشدگيها) یا اینکه به قدری خون در خود انباشته کنند که باعث مرگ شوند (مثلاً یک هماتوم گسترده خلف صفاقی ناشی از پـارگی یک اُنــوریسم شکــافندهٔ اَئــورتی؛ (فـصل ۱۰). انباشتهای بزرگ خون در حفرات مختلف بدن، هموتوراکس، همویریکارد ، همویریتوئن ، یا همآرتروز "

- (داخل مفاصل) نامیده میشوند. بیمارانی که خونریژیهای گستردهای دارند، گاه به علت انهدام گسترده گلبولهای قرمز و هموگلوبین دچار زردی می شوند.
- خونریزیهای ریز (۱-۲mm) به درون پوست، غشاهای مخاطی، یا سطوح سروزی، خونریزی منقوط ا نامیده می شوند (شکل ۴۸-۴) و علل أن عبارتند از کاهش تعداد پلاکتها (ترومبوسینوپنی)، اختلال عملکرد پلاکتی و اختلال در دیواره عروق که در کمبود ویتامین C دیده می شود (فصل ۸).
- خونریزیهایی که مختصری بزرگتر هستند (۳-۵mm)، به پورپوره موسومند، و ممکن است با بسیاری از همان اختلالاتی که موجب بروز پتشی می شوند همراه باشند، و نیز در زمینه تروما، التهاب عروقی (و اسکولیت)، یا افزایش شكنندگى عروق مشاهده مىشوند.





شکل ۴-۴ (A) خونریزی های پتشی نقطه ای در مخاط کولون، که در اینجا به دنبال ترومبوسیتوپنی رخ دادهاند. (B) خونریزی کشنده داخل مغزي.

²⁻ hemoperitoneum

⁴⁻ petechiea

hemopericardium

³⁻ hemarthrosis

⁵⁻ purpura

هماتومهای زیرپوستی بزرگتر (۱-۲cm) (کبودشدگیها)، اکیموز نامیده می شوند. اریتروسیتهای موجود در این خونریزیهای موضعی توسط ماکروفاژها تجزیه و بیگانهخواری می شوند؛ سپس هموگلوبین (رنگ قرمز آبی) به طریق آنزیمی به بیلی روبین (رنگ آبی سبز) و در نهایت به هموسیدرین (قهوهای طلایی) تبدیل می شود، که اینها مسئول تغییر رنگ مشخصه هماتوم می باشند.

اهمیت بالینی خونریزی بستگی به حجم و میزان از دست رفتن خون دارد. خروج سریع کمتر از ۲۰٪ از حجم خون یا از دست رفتن آهسته مقادیر حتی بیشتر ممکن است اثر چندانی در بزرگسالان سالم نداشته باشد؛ با این حال، از دست دادن مقادیر بیشتر ممکن است منجر به شوک ناشی از خونریزی (ناشی از کاهش حجم خون) (که در زیر بحث شده است) شود. محل خونریزی نیز مهم است؛ آن مقدار خونریزی که در بافتهای خونریزی نیز مهم است؛ آن مقدار خونریزی که در بافتهای زیرپوستی جزئی خواهد بود، در صورت واقعشدن در مغز ممکن است باعث مرگ شود (شکل ۴۵–۴). سرانجام، ازدستدادن است باعث مرگ شود (شکل ۴۵–۴). سرانجام، ازدستدادن رخ می دهد، در زمینه ازدسترفتن مزمن یا راجعه خون به خارج رخ می دهد، در زمینه ازدسترفتن مزمن یا راجعه خون به خارج برعکس، آهن به طور موثری از گلبولهای قرمز فاگوسیتوز شده بازیافت می شود، بدین ترتیب خونریزی داخلی (نظیر یک بازیافت می شود، بدین ترتیب خونریزی داخلی (نظیر یک

هموستاز و ترومبوز

هموستاز طبیعی ناشی از یک مجموعه از فرآیندهای به خوبی تنظیم شده است که خون را در رگهای طبیعی در یک حالت مایع و عاری از لخته نگاه میدارند، در حالی که باعث پیدایش سریع یک توپی متمرکز هموستاتیک در محل آسیب رگی میشوند. شکل پاتولوژیک هموستاز ترومبوز است، که به معنای پیدایش یک لخته خون (ترومبوس) درون دستگاه ناگسسته رگی میباشد. ما بحث خود را با فرآیند هموستاز طبیعی و تنظیم آن، آغاز میکنیم، و با علل و پیامدهای ترومبوز ادامه میدهیم.

هموستاز طبيعي

هموستاز فرآیندی است که به دقت هماهنگی شده، و عوامل دخیل در آن تمام پلاکتها، عوامل انعقادی، و اندوتلیومی که در محل آسیب است میباشد؛ این اندوتلیوم باعث تشکیل لختهٔ خون میشود، تا از خونریزی جلوگیری کرده یا پیشرفت آن را محدود کند. توالی عمومی رویدادها در هموستاز در محل یک آسیب

عروقی در ادامه و در شکل ۵-۴ نشان داده شده است.

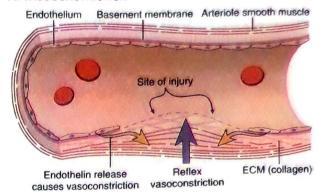
- پس از آسیب اولیه، انقباض سر خگجهها سریعاً رخ می دهد و جریان خون منطقهٔ آسیب دیده رابه شکل قابل توجهی، کاهش می دهد (شکل ۵۸–۴) که تا حد زیادی قابل انتساب به مکانیسمهای رفلکسی نوروژنیک است و از طریق ترشح موضعی عواملی از قبیل آندوتلین آ (یک تنگ کننده نیرومند رگی مشتق از آندوتلیوم) تشدید می شود. با این حال، این اثر گذرا است، و اگر به خاطر فعال شدن دستگاههای پلاکتی و انعقادی نبود، خونریزی دوباره شروع می شد.
- هموستاز اولیه: تشکیل توپی پلاکتی. آسیب اندوتلیوم، فاکتور فونویلبراند (vWF) و کلاژن را در معرض قرار میدهد و این موضوع، چسبندگی پلاکتی و فعالیت آنها را تحریک میکند. فعال شدن پلاکتها منجر به یک تغییرشکل چشمگیر، و رهاسازی گرانولهای ترشحی میشود (تغییر شکل از دیسکهای گرد کوچک به صفحات مسطح با برآمدگیهای نیزه مانند که بهطور قابل توجهی، سطح را افزایش دادهاند). در عرض چند دقیقه، عوامل ترشح شده، پلاکتهای دیگری را هم به محل احضار میکنند، که برای تشکیل یک توپی انعقادی اولیه، تجمع پیدا میکنند (شکل
- هموستاز ثانویه: رسوب فیرین. اسیب عروق، عامل بافتی ^۵ را در مـحل اسـیب، نـمایان مـیکند. عـامل بافتی، یک گلیکوپروتئین پیش انعقادی متصل شونده به غشا است که بهطور معمول، تـوسط سـلولهای سـابانـدوتلیال دیـوارهٔ عروقی (مثل سلولهای عضله صـاف یـا فیبروبلاستها) بیان میشود. این عامل در ترکیب با عوامل VII (به ادامه بحث رجوع کنید) عمل مینماید تا آبشار انعقادی را فعال کند، که به فعال شدن ترومبین می انجامد. ترومبین، فیبرینوژن در گردش را به فیبرین نـا محلول شکسـته، و یک تـوری فیبرینی می سازد. ترومبین همچنین یک فعال کنندهٔ بالقوهٔ فیبرینی می سازد. ترومبین همچنین یک فعال کنندهٔ بالقوهٔ پلاکتی نیز هست، که باعث تجمع هر چه بیشتر پلاکتها در محل آسیب می شود. این وقایع که هموستاز ثانویه نام دارند، توپی پلاکتی اولیه را مستحکم میکنند (شکل ۵۲–۴).
- تشیت لخته و بازجذب آن. فیبرین پلیمریزه شده و پلاکتهای تجمع یافته، منقبض می شوند تا یک توپی پایدار جامد بسازند تا از ادامهٔ خونریزی جلوگیری شود. در این مرحله، مکانسمهای تنظیم متقابل (مثل فعالکنندهٔ

¹⁻ ecchymose 2- thrombus

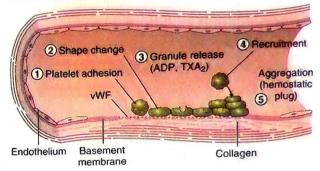
³⁻ endothelin 4- aggregation

⁵⁻ tissue factor

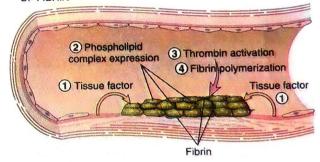
A. VASOCONSTRICTION



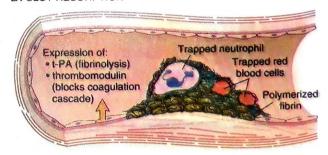
B. PLATELET ACTIVATION AND AGGREGATION



C. ACTIVATION OF CLOTTING FACTORS AND FORMATION OF FIBRIN



D. CLOT RESORPTION



شعکل ۵-۴ هموستاز طبیعی. (A) پس از آسیب رگی، عوامل عصبی هومورال موضعی باعث یک انقباض رگی گذرا می شوند. (B) پلاکتها از طریق گیرنده های گلیکوپروتئین GPIb) به عامل فون ویلبراند برروی بستر برونسلولی در معرض قرار گرفته، می چسبند و فعال شده، دستخوش تغییر شکل و آزادسازی دانه ها می شوند؛ آدنوزین دی فسفات

(ADP) و تسرومبوکسان A2 (TXA2) آزاد شده از اتصال گیرندهٔ Gpllb-Illa به فیبرینوژن منجر به تجمع پلاکتی بیشتر می شوند و توپی هموستاتیک اولیه را تشکیل می دهند. (C) فعال شدن موضعی آبشار انعقادی (شامل عامل بافتی و فسفولیپیدهای پلاکتی) منجر به پلیمریزاسیون فیبرین می شود، که پلاکتها را به شکل یک توپی هموستاتیک ثانویه نهایی در جای خود محکم میکند. (D) مکانیسمهای تنظیم متقابل، از قبیل آزاد شدن t-PA (فیبرینولیتیک) و ترومبومدولین، فرآیند هموستاتیک را به محل آسیب محدود می سازند.

پلاسمینوژن بافتی ، PA که توسط سلولهای اندوتلیال ساخته می شود) وارد عمل می شود، تا تشکیل لخته را به محل آسیب، محدود کنند (شکل $-\Delta D$)، و این فرآیندها در نهایت به بازجذب لخته و ترمیم بافتی می انجامد.

لازم به تأکید است که سلولهای انـدوتلیال تـنظیمکنندههای اصلى هموستاز هستند؛ تعادل ميان فعاليت ضدانعقادي و پیشانعقادی اندوتلیوم تعیین میکند که واقعه بعدی تشکیل ترومبوز، انعقاد یا حل شدن لخته باشد. سلولهای اندوتلیال طبیعی عوامل ضد انعقادی متنوعی ترشح میکنند که تجمع پلاکتها و انعقاد را مهار میکنند و فیبرینولیز را افزایش مي دهند. البته به دنبال أسيب يا فعال شدن، جهت اين تعادل عوض شود و سلول های اندوتلیال فعالیت پیش انعقادی کسب مىكنند (فعال كردن يلاكتها و عامل انعقادي، كه ييش تر توضیح داده شد، همچنین شکل ۱۱-۴ را بینید). اندوتلیوم علاوه بر تروما، توسط پاتوژنهای میکروبی، نیروهای همودینامیکی و واسطههای پیش التهابی مختلف فعال می شود. با توجه به این که اندوتلیوم، عملکرد پلاکتها را تعدیل کرده و مى تواند محرك انعقاد باشد، در اين جا بحث مفصلى راجع به نقشی پلاکتها و عوامل انعقادی در هموستاز خواهیم داشت، سپس به بررسی نقشهای پیش انعقادی و ضدانعقادی اندوتلیوم مي پردازيم.

پلاكت

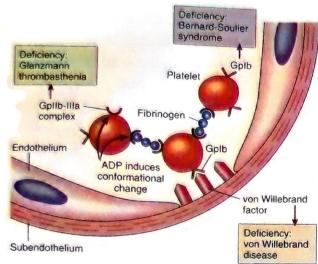
پلاکتها با تشکیل پلاک هموستاتیک که نقایص عروقی را می پوشاند و فراهم آوردن سطحی که فاکتورهای انعقادی فعال شده را فرا میخواند و متمرکز میکند، نقش حیاتی در هموستاز طبیعی ایفا میکنند. پلاکتها قطعات سلولی بدون هستهای هستند که توسط مگاکاریوسیتهای مغز استخوان به داخل

¹⁻ tissue plasminogen activator

جریان خون ریخته می شوند. عملکرد پلاکتی به عوامل زیر بستگی دارد: گیرنده های گلیکوپروتئینی گوناگون، یک اسکلت سلولی انقباضی و دو نوع گرانول سیتوپلاسمی. گرانولهای آلفا، مولکول چسبندگی سلکتین - 1 را بر روی غشاهای خود بروز می دهند (فصل ۳) و حاوی پروتئینهای دخیل در انعقاد مثل فیبرینوژن، عامل انعقادی 1 و حاوی بروتئینی که ممکن است در ترمیم زخم نقش داسته باشند [مثل فیبرونکتین، عامل عامل پلاکتی ۴ (یک کموکین متصل شونده به هپارین)، عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، و عامل تغییر شکل دهندهٔ 1 می باشند. سایر گرانولها اجسام متراکم یا گرانولهای دلتا هستند می باشند. سایر گرانولها اجسام متراکم یا گرانولهای دلتا هستند که حاوی آدنوزین دی فسفات (ADP) و آدنوزین تری فسفات، کلسیم یونیزه، سروتونین، و اپی نفرین می باشند.

پس از یک آسیب تروماتیک رگی، پلاکتها با اجزایی از بافت همبندی زیر اندوتلیوم بر خورد میکنند، مثل vWF و کلاژن. در اثر تماس با این پروتئینها، پلاکتها دستخوش یک توالی از واکنشهایی میشوند که منجر به تشکیل توپی پلاکتی میشوند (شکل AB).

- اتسال په کتی به طور عمده، توسط تعامل با ۷۷۳ واسطه گری می شود. ۷۷۳ مانند یک پهل ارتباطی بین کلیکوپروتئین Ib سطح پلاکت (GpIb) و کلاژن در معرض قرار گرفته عمل می کند (شکل ۶-۴). نقایص ژنتیکی ۷۷۳ (بیماری فون ویلبراند، فصل ۱۴) یا GpIb (سندرم برنارد سولیر) منجربه اختلالات خونریزی دهنده می شود، که این مسئله گواهی بر اهمیت این عوامل است.
- پلاکتها پس از اتصال، به سرعت تغییر شکل می دهند و از دیسکهای صاف، به اجسام مضرس (شبیه خارپشت دریایی) تبدیل می شوند که سطح بسیار زیادی دارند. همراه با این تغییر، گلیکوپروتئین IIb/III نیز تغییر کرده، و تمایل آن به فیبرینوژن (مطالب بعدی را ببینید) افزایش می یابد، و نیز فسفولپیدهای دارای بار منفی (مخصوصاً فسفاتیدیل سرین) به سطح پلاکت جابهجا می شوند. این فسفولپیدها به کلسیم متصل شده، و به عنوان هستههای جایگاههای اتصال برای گرد هم آمدن مجموعههای عوامل انعقادی، عمل می کنند.
- ترشح (واکنش رهاسازی) محتوای گرانولها هم زمان با تغییرات در شکل ظاهری پلاکتها، اتفاق میافتد. معمولاً هر دوی این اتفاقات با هم، فعال شدن بلاکتی نامیده می شوند. فعال شدن پلاکتها توسط عوامل مختلفی تحریک می شود؛ شامل فاکتور انعقادی ترومبین، و ADP. ترومبین از طریق نوع خاصی گیرندهٔ متصل شونده به پروتئین G به نام گیرنده فعال شده توسط پروتئاز (PAR)



شکل ۴-۴ چسبندگی و تجمع پلاکتها. فاکتور فونویلبراند به صورت یک پل متصلکننده میان کلاژن زیر اندوتلیوم و گیرنده پلاکتی گلیکوپروتئین آل (Gplb) عمل میکند. تجمع پلاکتی نیز از طریق اتصال فیبرینوژن به گیرندههای پلاکتی پلاکتی GpIIb-IIIa و متصلکردن تعداد زیادی از پلاکتها به یکدیگر انجام می شود. نقائص مادرزادی در گیرندهها یا مولکولهای اتصالی مختلف منجر به بروز بیماریهایی می شوند که در کادرهای رنگی نشان داده شدهاند.

پلاکتها را فعال میکند. PAR به واسطهٔ یک شکست پروتئولیتیک توسط ترومبین، فعال می شود. ADP جزئی از گرانولهای اجسام متراکم است؛ بنابراین، فعال شدن پلاکتها و رها شدن ADP، باعث فعال شدن تعداد بیشتری پلاکتها و رها شدن PAR، باعث فعال شدن تعداد بیشتری پلاکتهای فعال شده پروستاگلاندینی به نام ترومبوکسان پلاکتهای فعال شده پروستاگلاندینی به نام ترومبوکسان FA2 (TXA2) را تولید میکنند، که یک فعال کنندهٔ بالقوه یی تجمع پلاکتی را مهار کرده و یک نقص خونریزی دهندهٔ خفیف ایجاد میکند، که این کار را با مهار سیکلواکسیژناز (یک آنزیم پلاکتی مورد نیاز برای ساخت TXA2) انجام می دهد. هر چند این پدیده کمتر شاخته شده است، اما به نظر می رسد که عوامل رشد آزاد شده از پلاکتها هم در ترمیم دیوارهٔ رگ به دنبال آسیب، شده از پلاکتها هم در ترمیم دیوارهٔ رگ به دنبال آسیب، شرکت می کنند.

تجمع پلاکتی به دنبال فعال شدن آنها. تغییر ساختاری در گلیکوپروتئین Ib/IIIa که با فعال شدن پلاکتی رخ می دهد،

¹⁻ P-Selectin 2- dense bodies

³⁻ protease-activated receptor

⁴⁻ thromboxane A2

به فيبرينوژن اجازهٔ اتصال مىدهد. فيبرينوژن يک پلىپپتيد دو ظرفیتی پلاسمایی است که بین پلاکتهای مجاور پل می سازد و منجر به تجمع آنها می شود. کمبود ارثی GpIIb/IIIa منجر به ایجاد یک بیماری خونریزیدهنده به نام ترومباستنی گلاتزمن می شود. موج اولیهٔ تجمع، برگشت پذیر است، اما فعال شدن هم زمان ترومبین توپی پلاکتی را ایجاد فعالیت و تجمع بیشتر پلاکتها، و با القای انقباض بلاكتى غيرقابل برگشت، تثبيت مىكند. انقباض پلاکتی به اسکلت سلولی وابسته است، و پلاکتهای تجمع یافته را فشرده می کند. به موازات این تغییرات، ترومبین همچنین فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل میکند. فیبرین پلاکتها را در محل، می چسباند و توپی ثانویه هموستاتیک نهایی را میسازد. گلبولهای قرمز به دام افتاده و لکوسیتها هم در توپیهای هموستاتیک وجود دارند. حضور لکوسیتها به دلیل چسبندگی آنها به P- سلکتین موجود بر روی پلاکتهای فعال شده، میباشد.

خلاصه

اتصال، فعال شدن و تجمع پلاکتها

- آسیب اندوتلیال غشای پایه زیر ECM را نمایان میسازد؛ پلاکتها در محلهای آسیب آندوتلیال و از طریق اتصال با vWF در گیرندههای GPIb پلاکت به ECM می چسبند.
- اتصال پلاکتی منجر به فعال شدن پلاکتها میشود. این فرآیند باعث ترشح محتویات گرانولهای پلاکتها نظیر کلسیم (کوفاکتور بسیاری از پروتئینهای انعقادی) و ADP (واسطهای جهت فعال شدن بیشتر پلاکتها) میشود. همچنین تغییرات قابل توجهی در شکل و ترکیب غشایی پلاکتها و فعال شدن گیرندههای GpIIb/IIIa رخ میدهد.
- گیرندههای GpIIb/IIIa موجود بر روی پلاکتهای فعال شده اتصالات متقاطعی با فیبرینوژن برقرار میکنند که سبب تجمع پلاکت میشود.
- فعال شدن همزمان ترومبین، تجمع فیبرین را افزایش
 میدهد و توپی پلاکتی را در محل ثابت میکند.

أبشار انعقاري

آبشار انعقادی یک سری از واکنشهای آنزیمی تقویت کننده است که منجر به رسوب یک لختهٔ فیبرینی نامحلول میشود. همان طور

که بعداً توضیح داده می شود، وابستگی تشکیل لخته به عوامل مختلف، در لولهٔ آزمایش موجود در آزمایشگاه با عروق خونی در بدن، متفاوت است (شکل ۷-۴). با این حال تشکیل لخته چه در بدن موجود زنده و چه در محیط آزمایشگاه، از اصول کلی یکسانی پیروی می کند که به شرح زیر است:

این آبشار چند مرحلهای از فعال شدن آنزیمها را می توان به نوعی "رقص" کمپلکسها در نظر گرفت که طی آن فاکتورهای انعقادی به صورت پشت سر هم از یک هم رقص به هم رقص دیگر سپرده میشوند (شکل ۸-۴). هر یک از واکنشهای موجود در این مسیر ناشی از گردهم آیی مجموعهای متشکل از یک آنزیم (عامل انعقادی فعال شده)، یک سوسترا (شکل پیش آنزیمی عامل انعقادی)، و یک کوفاکتور (تسریعکننده واکنش) می باشد.

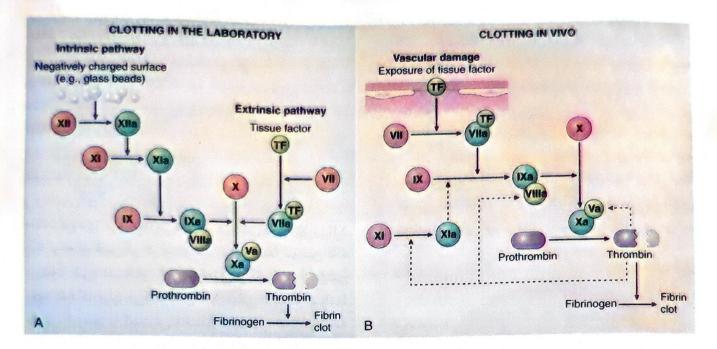
این اجزا بر روی یک مجموعه فسفولیپیدی با بار منفی سوار می می شوند و توسط یونهای کلسیم در کنار هم نگاه داشته می شوند. (به همین دلیل است که شلاتورهای کلسیم از انعقاد خون جلوگیری می کنند). توانایی فاکتورهای انعقادی IX ،VII ،II و X برای اتصال به کلسیم نیازمند این است که گروههای اضافی به کربوکسیل به صورت آنزیمی به برخی از ریشههای گلوتامیک اسید بر روی این پروتئینها متصل شوند. کوفاکتور این واکنش ویتامین X است. آنتاگونیست این واکنش داروهایی نظیر کومادین هستند که به طور متداولی به عنوان ضدانعقاد از آن استفاده می شود.

به طور سنتی و بر اساس مطالعات انجام شده در آزمایشگاههای بالینی، انعقاد خون به دو مسیر خارجی و داخلی تقسیم شده است (شکل ۷۸-۴).

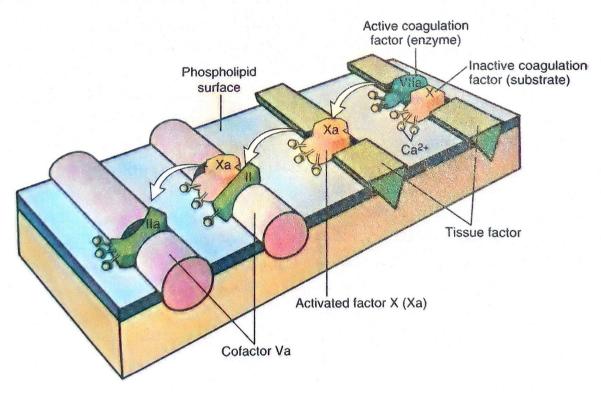
- زمان پروترومین (PT) فعالیت پروتئینهای مسیر خارجی (عوامل V) ، X (پروترومبین) و V و فیبرینوژن) را ارزیابی میکند. به طور خلاصه، عامل بافتی، فسفولیپیدها و کلسیم به پلاسما افزوده شده و زمان تشکیل یک لخته فیبرینی ثبت می شود.
- زمان نسبی پروترومبین (PTT) عملکرد پروتئینهای مسیر داخلی (عوامل X ، XI، IX، XI) و فیبرینوژن) را ارزیابی میکند. در این ارزیابی،لخته شدن پلاسما با افزودن ذرات دارای بار منفی (مثلاً شیشه مات) شروع می شود؛ این ذرات با همکاری فسفولیپیدها و کلسیم، عامل میشود؛ این ذرات با همکاری فسفولیپیدها و کلسیم، عامل کنند. سپس، زمان تشکیل لخته فیبرینی، ثبت می شود.

¹⁻ Glanzmann thrombasthenia

²⁻ extrinsic 3- intrinsic



شعکل ۷-۴ آبشار انعقادی در آزمایشگاه، و در بدن (A) در آزمایشگاه، تشکیل لخته با افزودن فسفولیپیدها، کلسیم و یا مادهای با بار منفی مثل خرده های شیشه (مسیر داخلی) و یا منبعی از عامل بافتی (مسیر خارجی) شروع می شود. (B) در بدن، عامل بافتی آغازگر اصلی انعقاد است، و توسط حلقه های بازخورد حاوی ترومبین، تقویت می شود (خطوط نقطه چین). پلی پپتیدهای قرمز، عوامل غیر فعال، و پلی پپتیدهای سبز تیره عوامل فعال اند، در حالی که پلی پپتیدهای سبز روشن شبیه کوفاکتورها هستند.



شمکل ۴-۸ نمایش ترسیمی تبدیل عامل X به عامل X که به نوبه خود عامل II (پروترومبین) را به عامل IIa (ترومبین) تبدیل می کند. مجموعهٔ واکنش اولیه متشکل از یک پروتئاز (عامل VIIa)، یک سوبسترا (عامل X)، و یک تسریع کنندهٔ واکنش (عامل بافتی)، (سوار شده بر روی فسفولیپید سطح پلاکتها) می باشد. یونهای کلسیم اجزاء گرد هم آمده را در کنار یکدیگر نگاه می دارند و برای انجام واکنش ضروری هستند. سپس عامل Xa فعال شده به بخش آنزیمی یک مجموعه مجاور دوم موجود در آبشار انعقادی تبدیل می شود، و با همکاری عامل ۷۵که یک تسریع کننده واکنش است، سوبسترای پروترومبین را به ترومبین (عامل IIa) تبدیل می کند.

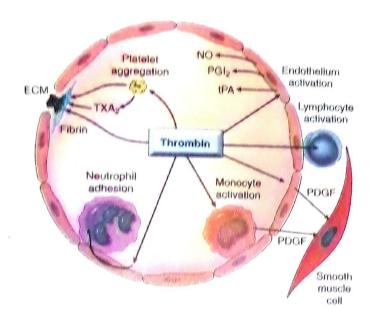
اگر چه آزمایشهای ۲۲ و ۲۲۲ ارزش بالایی در ارزیابی عملکرد عوامل انعقادی در بیماران دارند، اما وقایع منجر به انعقاد را در بدن موجود زنده تکرار نمی کنند. این موضوع بیش از همه با در نظر گرفتن آثار بالینی کمبود عوامل انعقادی مختلف، مشخص شده است. کمبود عوامل ۱۷، ۱۷۱۱، ۱۷۱۱ و ۲ با اختلالات خونریزی دهنده متوسط تا شدید همراهی دارند، و به نظر می رسد نقص در پروترومیین، با حیات مغایرت دارد. اما کمبودهای عامل ۱۲ تنها با خونریزی های خفیف همراهی دارند، و مستعد ترومبوز می باشند. می توان اثر متناقض کمبود عامل ۱۱۱ کونریزی ندارند، در واقع آنها را با توجه به نقش آن در مسیر فیبرینولیز (بعداً توضیح داده می شود) شرح داد؛ با این حال شواهدی از الگوهای آزمایشی وجود دارد که بیان می کند عامل ۲۱۱ ممکن است در شرایط وجود دارد که بیان می کند عامل ۲۱۱ ممکن است در شرایط خاصی، ترومبوز را گسترش دهد. ارتباط این مشاهدات به خاصی، ترومبوز را گسترش دهد. ارتباط این مشاهدات به بیماری های ترومبوتیک انسان، هنوز کاملاً مشخص نیست.

بر اساس اثرات کمبودهای عوامل مختلف در انسان، به نظر میرسد در بدن، مجموعه عامل VIIa/ عامل بافتی مهمترین فعال کننده عامل IX بوده، و مجموعه عامل IXa/ عامل VIIIa مهمترین فعال کننده عامل X میباشد (شکل YB-۴). به نظر میرسد تمایل خفیف افراد مبتلا به کمبود عامل IX به خونریزی، به توانایی ترومبین در فعال کردن عامل XI (همانند عامل V و VIII) مرتبط میباشد؛ این کار یک مکانیسم بازخورد برای تقویت آبشار انعقادی است.

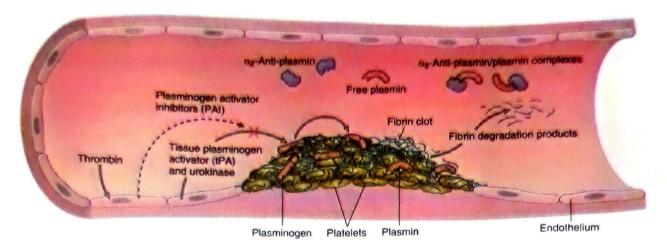
در میان عوامل انعقادی، ترومبین از همه مهمتر است، زیرا فعالیتهای آنزیمی متنوع آن، جنبههای مختلف هموستاز را کنترل کرده، و تشکیل لخته را به التهاب و ترمیم مرتبط میکند. از میان مهمترین فعالیتهای ترومبین، میتوان به موارد زیر اشاره کرد:

- تبدیل فیبرینوژن، به رشته های متقاطع فیبرین. ترومبین مستقیماً فیبرینوژن محلول را به مونومرهای فیبرین تبدیل میکند، که این مونومرها پلیمریزه شده و یک فیبریل نامحلول می سازند. ترومبین همچنین فرآیند انعقاد را تقویت میکند، و این کار را از طریق فعال کردن عامل XII و همچنین دو کوفاکتور حیاتی (عامل ۷ و عامل VIII) انجام می دهد؛ همچنین با فعال کردن عامل XIII که رشته های فیبرین را با پیوند کووالان به هم متصل میکند، توپی هموستاتیک ثانویه را تثبیت میکند.
- فعالسازی بلاکتها. ترومبین میتواند با فعال کردن PARs القاکننده فعالیت و تجمع پلاکتی باشد، و به این طریق عملکرد پلاکتها را به انعقاد مرتبط سازد.

- آثاریپش التهایی، PARs همچنین بر روی ساولهای التهایی، اندوتلیوم و سایر انواع سلولها بیان می شوند (شکل ۴-۹)، و فعال سازی این گیرندهها توسط ترومیین، واسطه آثار پیش التهایی بوده که منجر به ترمیم بافتی و رگزایی در شهند،
- کار ضد انعقادی. به شکل قابل ملاحظهای، ترومبین در مواجهه با اندوتلیوم طبیعی از یک ماده پیش انعقادی، به یک ضد انعقاد تبدیل می شود (مکانیسمهای آن بعداً توضیح داده خواهد شد). این عملکرد متناقض، از گسترش لخته به جاهایی غیر از محل آسیب رکی، جلوگیری می کند.



شیکل ۹-۹ نقش ترومبین در هموستاز و فعال شدن سلول. ترومبین با تجزیه فیبرینوژن، فیبرین تولید می کناد، فا کتور XIII (که مسئول برقراری اتصالات متقاطع در فیبرین و ایجاد لخته نامحلول است) را فعال می کناد و با فعال کردن فا کتورهای انعقادی متعدد دیگر آبشار انعقادی را تقویت می کناد (شکل ۷-۴). ترومبین از طریق گیرندههای فعال شده توسط پروتناز (PAR) (۱) تجمع پالاکتی و ترشع (Y) و (۲) اندو تلیوم را فعال می کناد که با تولید مولکولهای اتصالی لوکوسیت اندو تلیوم را فعال می کناد که با تولید مولکولهای اتصالی لوکوسیت و اسطههای مختلف فیبرینولیتیک (۱-۱۹)، وازواکیو (۱۵ کیو (NO,PGI) یا میشوند و اتصال آنها به اندو تلیوم فعال شده افزایش می یابد. (Y) می شوند و اتصال آنها به اندو تلیوم فعال شده افزایش می یابد. (Y) می ماتریکس خارج سلولی؛ (Y) نیتریک اکسید؛ (Y) وستاسایکلین)؛ (Y) مشاهده از پسلاکت؛ (Y) به مالکننده پلاسمینوژن نوع بافتی. برای مشاهده فعالیت های ضدانعقادی ترومبین از طریق ترومبومدولین به شکل (Y) و خنید.



شعکل ۲۰۱۰ سیستم فیبرینولیتیک، که فعالکننده ها و مهارکننده های مختلف پلاسمینوژن را نشان می دهد (به متن مراجعه کنید).

عوامل معرورکننده انعقار. فرآیند انعقاد باید از زمان شروع، به محل آسیب رگی محدود شود تا از عواقب زیانبار جلوگیری شود. یک عامل محدودکننده، ترقیق ساده است؛ خون جاری عبور کرده از محل آسیب، عوامل انعقادی فعال را با خود میبرد، و به سرعت توسط کبد از جریان خون برداشته می شوند. عامل دوم، نیاز به فسفولیپیدهای با بار منفی است؛ همان طور که گفته شد این فسفولیپیدها عمدتاً توسط پلاکتهایی که از طریق تماس با ماتریکس زیر اندوتلیوم در محلهای آسیب رگی فعال شدهاند، تأمین می شوند. با این حال، مهم ترین مکانیسمهای تنظیم متقابل، شامل عواملی هستند که توسط اندوتلیوم سالم مجاور محل آسیب، بیان می شوند (بعداً شرح داده خواهد شد.)

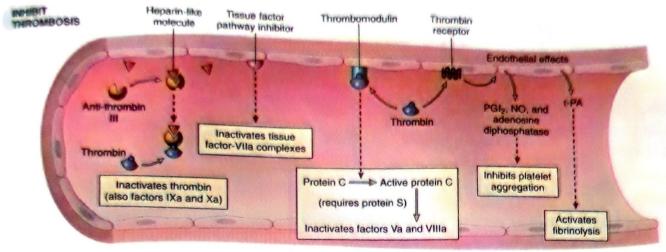
فعال شدن آبشار انعقادی، همچنین یک آبشارفیبرینولیتیک را راهاندازی میکند، که اندازه لخته را محدود کرده، و بعداً منجر به تحلیل آن می شود (شکل ۱۰–۴). فیبرینولیز به طور عمده توسط فعالیت آنزیمی پلاسمین صورت می گیرد، که رشتههای فیبرین را شکسته، و در پلیمریزاسیون آن تداخل ایجاد میکند. افزایش سطح محصولات شکست فیبرینوژن (معمولاً به نام محصولات شکست فیبرینوژن (معمولاً به نام دایمرهای مشتق از فیبرین، مارکرهای بالینی مفیدی برای موقعیتهای ترومبوتیک مختلفی هستند (بعداً شرح داده میشود). پلاسمین، از کاتابولسیم آنزیمی پیشساز غیر فعال در میتواند از طریق مسیر وابسطه به عامل XII باشد (که احتمالاً میتواند از طریق مسیر وابسطه به عامل XII باشد (که احتمالاً ارتباط بین کمبود عامل XII و ترومبوز را توجیه میکند) یا از طریق فعال کننده های پلاسمینوژن، مهمترین فعال کننده طریق فعال کنندههای پلاسمینوژن، مهمترین فعال کننده پلاسمینوژن، داده داده توسط اندوتلیوم ساخته

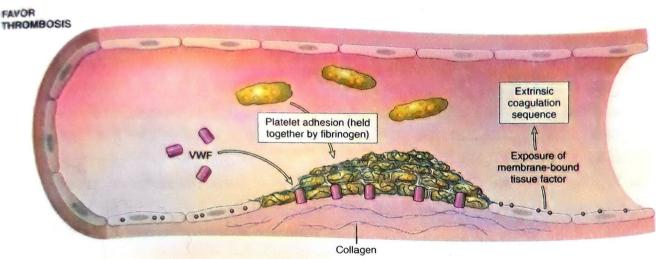
شده، و هنگامی که به فیبرین متصل باشد، بیشترین میزان فعالیت را دارد. این ویژگی باعث شده PA یک عامل درمانی مفید باشد، چرا که فعالیت فیبرینولیتیک آن عمدتاً به محلهای ترومبوز اخیر، محدود است. پلاسمین نیز هنگامی که فعال شود، به شکل دقیقی توسط عوامل تنظیم متقابل مثل مهارکننده α_2 پلاسمین، کنترل می شود؛ این مهارکننده یک پروتئین پلاسمایی است که به پلاسمین آزاد متصل شده و آن را سریعاً مهار می کند.

خلاصه

عوامل انعقادي

- انعقاد از طریق یک سلسله تبدیلهای آنزیمی
 پروتئینهای موجود در گردش خون و پروتئینهای
 ساخته شده موضعی صورت میگیرد.
- عامل بافتی آزاد شده در موضع آسیب، مهمترین
 آغازگر آبشار انعقادی در بدن موجودات زنده است.
- در مرحله نهایی انعقاد، ترومبین، فیبرینوژن را به فیبرین نامحلول تبدیل میکند. این ماده به تشکیل توپی نهایی هموستاز کمک میکند.
- انعقاد به طور طبیعی به محلهای آسیب عروقی محدود می گردد:
- محدود شدن فعالیت آنزیمی به مجموعههای فسفولیپیدی حاصل از پلاکتهای فعال شده یا اندوتلیوم.





شعکل ۱۱-۴ خصوصیات ضد انعقادی اندوتلیوم طبیعی (در بالا) و خصوصیات پیشرانعقادی اندوتلیوم آسیبدیده یا فعال شده (در پایین). NO نیتریک اکسید؛ PGI2 پروستا گلاندین I2 (پروستاسیکلین)؛ rt-PA، فعال کننده های پلاسمینوژن بافتی؛ vWF، عامل فون ویلبراند. گیرنده های ترومبین، گیرنده های فعال شونده با پروتئاز (PARs) نیز نامیده می شوند.

- مهارکنندههای در گردش عوامل انعقادی، مثل آن توسط آنستی ترومبین III، کسه فسعالیت آن توسط مولکولهای شبه هپارین بیان شده بر سطح اندوتلیوم، افزایش می یابد.
- بیان ترومبومدولین بر روی سلولهای اندوتلیال طبیعی که به ترومبین متصل شده و آن را به یک ضدانعقاد تبدیل میکند.
- فعال شدن مسیرهای فیبرینولیتیک (به طور مثال به دنبال ارتباط فعال کننده بافتی پلاسمینوژن با فیبرین).

انروتليوم

معمولاً تعادل بین عملکرهای پیش انعقادی و ضد انعقادی اندوتلیوم مشخص میکند که لخته تشکیل شود، گسترش یابد یا حل شود (شکل ۲۱-۴). سلولهای اندوتلیوم طبیعی، عوامل متعددی را بیان میکنند که فعالیتهای پیشانعقادی پلاکتها و عوامل انعقادی را مهار کرده، و فیبرینولیز را تقویت میکند. این عوامل هماهنگ با هم کار کرده، تا جلوی ترومبوز را بگیرند و تشکیل لخته را را به محلهای آسیب عروقی محدود کنند. به هر حال، اگر سلولهای اندوتلیوم آسیب دیده، یا در معرض عوامل پیشالتهایی قرار بگیرند، بسیاری از خصوصیات عوامل پیشالتهایی قرار بگیرند، بسیاری از خصوصیات آنتی ترومبوتیک خود را از دست میدهند. در این جا، ما مبحث هموستاز را با تکیه بر فعالیتهای آنتی ترومبوتیک اندوتلیوم طبیعی، تکمیل میکنیم؛ سپس حین بررسی ترومبوز، به "جنبه طبیعی، تکمیل میکنیم؛ سپس حین بررسی ترومبوز، به "جنبه تاریک" سلولهای اندوتلیال می پردازیم.

خصوصیات آنستی ترومبوتیک اندوتلیوم را می توان به فعالیتهایی که بر روی پالاکتها و عوامل انعقادی انجام می دهند، و فیبرینولیز، تقسیم کرد.

اثرات مهار پلاکتی. یکی از آثار مشخص اندوتلیوم دست نخورده، این است که به عنوان مانعی برای پوشاندن کلاژن و ۲۷۳۲ زیر اندوتلیوم از پلاکتها عمل میکند. به هر حال، اندوتلیوم سالم همچنین تعدادی از عواملی را ترشح میکند که فعالیت و تجمع پلاکتی را مهار میکنند. از مهمترین این عوامل میتوان پروستاسیکلین ۲۰ (PGI2)، نیتربک اکسید عوامل میتوان پروستاسیکلین ۲۰ (PGI2)، نیتربک اکسید دی فسفاتاز، سطوح ADP را کاهش میدهد؛ همان طور که پیشتر گفتیم، ADP یک فعال کننده بالقوهٔ تجمع پلاکتی است. در نهایت، سلولهای اندوتلیوم به ترومبین متصل شده و فعالیت آن را تغییر میدهند؛ ترومبین یکی از قوی ترین فعال کنندههای پلاکتی است.

اثرات ضد انعقادی. اندوتلیوم طبیعی عوامل انعقادی را از عامل بافتی موجود در جدار رگها جدا کرده، و عوامل متعددی را بیان میکند که بهطور فعال، با انعقاد مقابله می کنند، از همه مهم تر ترومبومدولین، گیرنده پروتئین C اندوتلیومی، مولکولهای شبه هپارین، و مهارکننده مسیر عامل بافتی، می باشند ـ ترومبومدولین و گیرنده پـروتئین ۲ اندوتلیومی در مجموعهای بر روی سطح سلول اندوتلیال، به ترتیب به ترومبین و پروتئین C متصل می شوند. هنگامی که به این مجموعه متصل شوند، ترومبین تواناییاش را در فعال کردن عوامل انعقادی و یلاکتها از دست داده، و در عوض یروتئین C را شکسته و فعال میکند. یروتئین C یک یروتئاز وابسته به ویتامین K بوده که به پروتئین S به عنوان كوفاكتور نياز دارد. مجموعه فعال شده پروتئين /C پروتئين s، یک مهارکننده بالقوه عوامل انعقادی Va و VIIIa است. مولکولهای شبه هپارین بر سطح اندوتلیوم، به آنتی ترومبین III متصل شده و أن را فعال می کنند، که به نوبه خود ترومبين و عوامل XIa ،Xa ،IXa و XIIa را مهار میکند. استفاده بالینی هپارین و داروهای مرتبط با آن، بر مبنای توانایی آنها در تحریک فعالیت آنتی ترومبین III می باشد. مهارکننده مسیر عامل بافتی (TFPI) هم مانند پروتئین C، به پروتئین S به عنوان کوفاکتور نیاز دارد، و همان طور که از اسمش پیداست، به مجموعهٔ عامل بافتی/ عامل VIIa متصل شده و أن را مهار مي كند.

آثار فیبرینولیتیک. سلولهای اندوتلیوم طبیعی، t-PA تولید میکنند. همان طور که پیش تر توضیح داده شد، t-PA یک جزء کلیدی از مسیر فیبرینولیتیک میباشد.

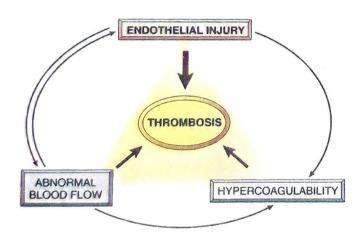
ترومبوز

سه اختلال اصلی که سبب تشکیل ترومبوز میشوند عبارتند از: (۱) آسیب اندوتلیال، (۲) ایستایی یا تلاطم جریان خون و (۳) افزایش انعقادپذیری خون (تریاد ویرشو) (شکل ۱۲-۴). ترومبوز برای انسان مدرن دردسرساز است، چرا که زمینهساز شدیدترین و شایع ترین انواع بیماریهای قلبی عروقی میباشد. در ایس جا تمرکز ما برروی علل و نتایج آن است؛ نقش آن در بیماریهای قلبی عروقی به تفصیل در فصلهای ۱۰ و ۱۱ توضیح داده شده

آسيب انروتليال

آسیب اندوتلیومی منجر به فعال شدن پلاکتها، تقریباً همیشه زمینه ساز تشکیل لخته در قلب و گردش خون شریانی (جایی که جریان بالای خون مانع از تشکیل لخته می شود) است. به شکل قابل توجهی، لختههای قلبی و شریانی معمولاً غنی از پلاکتاند، و به نظر می رسد فعالیت و چسبندگی پلاکتی یک پیش نیاز ضروری برای تشکیل لخته، در شرایط فشار بالای تیز و برنده (مثل شرایطی که در شریانها وجود دارد) می باشد. با این نگرش، می توان بخشی از علت استفاده از آسپیرین و سایر مهارکنندههای پلاکتی در بیماری عروقی کرونر و انفارکتوس حاد میوکارد را توضیح داد.

مشخصاً، آسیب شدید اندوتلیومی می تواند با در معرض قرار دادن vWF و عامل بافتی، شروع ترومبوز را تحریک کند. به هر



شمکل ۱۳-۴ تریاد ویرشو در ترومبوز. یکپارچگی آندوتلیوم به تنهایی مهمترین عامل است. اختلال در پیش ـ انعقادها یا ضد انعقادها می تواند تعادل را به سمت ترومبوز، به هم بزند. جریان غیرطبیعی خون (ایستایی یا جریانگردابی)، یا مستقیماً و یا به صورت غیرمستقیم از طریق اختلال عملکرد اندوتلیوم سبب افزایش انعقادپذیری می شود.

¹⁻ Tissue Factor Pathway Inihbitor

حال، التهاب و سایر محرکهای زیان بار نیز با تغییر رویهٔ بیان ژنهای سلولهای اندوتلیال به شرایط «پیش انعقادی ۱»، محرک وقوع ترومبوز هستند. این تغییر گاهی فعال شدن اندوتلیوم یا اختلال عملکرد نامیده می شود و ممکن است بر اثر عوامل مختلفی القا شود، شامل: آسیب فیزیکی، عوامل عفونی، جریان غیر طبیعی خون، واسطههای التهابی، نقایص متابولیک مثل هیپرکلسترولمی یا هموسیستینمی، و سموم جذب شده در اثر مصرف سیگار، به نظر می رسد فعال شدن اندوتلیوم نقش مهمی در القای وقایع ترومبوتیک شریانی دارد.

نقش فعالیت سلولهای اندوتلیوم و اختلال عملکرد در ترومبوز شریانی، در فصلهای ۱۰ و ۱۱ هم شرح داده شده است. در این جا به ذکر برخی از تغییرات ترومبوتیک اصلی، بسنده میکنیم:

- تغییرات پیش انعقادی. سلولهای اندوتلیومی که توسط سیتوکینها فعال شدهاند، بیان ترومبومدولین را کاهش میدهند. همان طور که پیشتر شرح داده شد ترومبومدولین یک تنظیمکننده اصلی برای عملکرد ترومبین است. این موضوع میتواند منجر به تقویت عملکرد ترومبین شود، که به نوبه خودش پلاکتها را تحریک کرده و با استفاده از PARs بیان شده برروی پلاکتها و سلولهای التهابی، موجب افزایش التهاب میشود. به علاوه، اندوتلیوم ملتهب همچنین بیان سایر ضد انعقادها (مثل پروتئین C و مهارکننده پروتئین عامل بافتی) را کاهش داده، و بدین ترتیب نوعی وضعیت پیش انعقادی را آغاز میکند.
- آثار ضد تجزیه لخته. سلولهای اندوتلیال فعال شده، مهارکنندههای فعال کننده پلاسمینوژن (۲۹۸۱) را ترشح میکنند، که تجزیه لخته را محدود کرده و بیان ۲۹۸ را کاهش میدهد. این تغییرات نیز گسترش لخته را تقویت میکنند.

هريان غير طبيعي هون

آشفتگی (جریان نا منظم خون) از طریق ایجاد آسیب یا اختلال عملکرد اندوتلیومی، و نیز ایجاد جریانهای متقابل و تودههای موضعی ایستایی ، منجر به تشکیل لختههای شریانی و قبلی میشود. ایستایی یک عامل مهم در تشکیل لخته وریدی میباشد. در شرایط حضور جریان لایهای طبیعی خون، پلاکتها (و سایر سلولهای خونی) معمولاً در مرکز رگ خونی حضور دارند و توسط لایهای از پلاسما که آهستهتر حرکت میکند، از اندوتلیوم جداشدهاند. از سوی دیگر، ایستایی و آشفتگی آثار سوء زیر را به دنبال دارند:

- هر دو باعث القای فعالیت اندوتلیوم و افزایش فعالیت پیش انعقادی میشوند (از طریق تغییراتی که در بیان ژنهای اندوتلیوم، توسط جریان خون القا میشود).
- هنگامی که جریان خون آهسته است، ایستایی به پلاکتها و گلبولهای سفید اجازه میدهد که در تماس با اندوتلیوم قرار بگیرند.
- ایستایی همچنین شستوشوی عوامل انعقادی فعال را آهسته کرده، و مانع جریان ورودی مهارکنندههای عوامل انعقادی میشود.

آشفتگی و جریان خون ایستا، در شرایط بالینی متعددی منجر به ترومبوز میشوند. پلاکهای آترواسکلروتیک زخمی نه تنها ECM زیر اندوتلیوم را در معرض قرار میدهند، بلکه باعث آشفتگی هم میشوند. اتساعهای غیر طبیعی آئورتی و شریانی (که آنوریسم نام دارند) ایستایی موضعی ایجاد کرده، و به دنبال أن به محلهایی مستعد ترومبوز تبدیل می شوند (فصل ۹). انفارکتوس حاد میوکارد موجب ایجاد میوکاردی میشود که به شکل موضعی قابلیت انقباض خود را از دست داده است. بازآرایی بطنی که پس از انفارکتوسهای جزئی تر اتفاق می افتد، می تواند منجر به تشکیل آنوریسم شود. در هر دو مورد، به دلیل ایستایی موضعی خون، ترومبوزهای جداری قلبی بهتر تشکیل میشوند (فصل ۱۱). تنگی دریچه میترال (مثلاً پس از بیماری روماتیسم قلبی) منجر به اتساع دهلیز چپ می شود. در ارتباط با فيبريلاسيون دهليزي، يک دهليز متسع نيز باعث ايستايي شده و محلی برای تشکیل لخته می باشد. سندرمهای افزایش جسبندگی⁶ (مثل پلی سیتمی ورا، فصل ۱۲) مقاومت به جریان خون را افزایش داده و ایستایی در عروق کوچک ایجاد میکنند. گلبولهای قرمز بد شکل در کمخونی سلولهای داسی شکل (فصل ۱۲) انسدادهای عروقی ایجاد کرده، و ایستایی حاصل نیز مستعد ایجاد ترومبوز می باشد.

افزایش انعقار پزیری

افزایش انعقادپذیری به تمایل غیر طبیعی و بالای خون به لخته شدن اطلاق میشود، که معمولاً در اثر تغییراتی در عوامل انعقادی رخ میدهد. عموماً با شیوع کمتری در ایجاد حالتهای ترومبوتیک نقش دارد، ولی بااینحال یکی از عوامل خطر زمینه ساز مهم ترومبوزهای وریدی محسوب می شود. این حالت

¹⁻ prothrombotic

²⁻ Plasminoyen activator inhibitor

³⁻ turbulence

⁴⁻ stasis

⁵⁻ laminar

⁶⁻ hyperviscosity syndromes

حال، التهاب و سایر محرکهای زبان بار نیز با تغییر رویهٔ بیان ژنهای سلولهای اندوتلیال به شرایط «پیشانعقادی ا»، محرک وقوع ترومبوز هستند. این تغییر گاهی فعال شدن اندوتلیوم یا اختلال عملکرد نامیده می شود و ممکن است بر اثر عوامل مختلفی القا شود، شامل: آسیب فیزیکی، عوامل عفونی، جریان غیر طبیعی خون، واسطههای التهابی، نقایص متابولیک مثل هیپرکلسترولمی یا هموسیستینمی، و سموم جذب شده در اثر مصرف سیگار. به نظر می رسد فعال شدن اندوتلیوم نقش مهمی در القای وقایع ترومبوتیک شریانی دارد.

نقش فعالیت سلولهای اندوتلیوم و اختلال عملکرد در ترومبوز شریانی، در فصلهای ۱۰ و ۱۱ هم شرح داده شده است. در این جا به ذکر برخی از تغییرات ترومبوتیک اصلی، بسنده میکنیم:

- تغییرات پیش انعقادی. سلولهای اندوتلیومی که توسط سیتوکینها فعال شدهاند، بیان ترومبومدولین را کاهش میدهند. هیمان طور که پیشتر شرح داده شد ترومبومدولین یک تنظیمکننده اصلی برای عملکرد ترومبین است. این موضوع میتواند منجر به تقویت عملکرد ترومبین شود، که به نوبه خودش پلاکتها را تحریک کرده و با استفاده از PARs بیان شده برروی پلاکتها و سلولهای التهابی، موجب افزایش التهاب میشود. به علاوه، اندوتلیوم ملتهب همچنین بیان سایر ضد انعقادها (مثل پروتئین ی و مهارکننده پروتئین عامل بافتی) را کاهش داده، و بدین ترتیب نوعی وضعیت پیش انعقادی را آغاز میکند.
- آثار ضد تجزیه لخته. سلولهای اندوتلیال فعال شده، مهارکنندههای فعالکننده پلاسمینوژن (PAI) را ترشح میکنند، که تجزیه لخته را محدود کرده و بیان PA را کاهش میدهد. این تغییرات نیز گسترش لخته را تقویت میکنند.

جريان غير طبيعي فون

آشفتگی (جریان نا منظم خون) از طریق ایجاد آسیب یا اختلال عملکرد اندوتلیومی، و نیز ایجاد جریانهای متقابل و تودههای موضعی ایستایی ، منجر به تشکیل لختههای شریانی و قبلی میشود. ایستایی یک عامل مهم در تشکیل لخته وریدی میباشد. در شرایط حضور جریان لایهای طبیعی خون، پلاکتها (و سایر سلولهای خونی) معمولاً در مرکز رگ خونی حضور دارند و توسط لایهای از پلاسما که آهستهتر حرکت میکند، از اندوتلیوم جداشدهاند. از سوی دیگر، ایستایی و آشفتگی آثار سوء زیر را به دنبال دارند:

- هر دو باعث القای فعالیت اندوتلیوم و افزایش فعالیت پیش انعقادی میشوند (از طریق تغییراتی که در بیان ژنهای اندوتلیوم، توسط جریان خون القا میشود).
- هنگامی که جریان خون آهسته است، ایستایی به پلاکتها و گلبولهای سفید اجازه میدهد که در تماس با اندوتلیوم قرار بگیرند.
- ایستایی همچنین شستوشوی عوامل انعقادی فعال را آهسته کرده، و مانع جریان ورودی مهارکنندههای عوامل انعقادی می شود.

أشفتگی و جریان خون ایستا، در شرایط بالینی متعددی منجر به ترومبوز می شوند. پلاکهای آترواسکلروتیک زخمی نه تنها ECM زیر اندوتلیوم را در معرض قرار میدهند، بلکه باعث أشفتگی هم میشوند. اتساعهای غیر طبیعی أئورتی و شریانی (که آنوریسم نام دارند) ایستایی موضعی ایجاد کرده، و به دنبال آن به محلهایی مستعد ترومبوز تبدیل می شوند (فصل ۹). انفارکتوس حاد میوکارد موجب ایجاد میوکاردی میشود که به شکل موضعی قابلیت انقباض خود را از دست داده است. بازآرایی بطنی که پس از انفارکتوسهای جزئی تر اتفاق میافتد، می تواند منجر به تشکیل آنوریسم شود. در هر دو مورد، به دلیل ایستایی موضعی خون، ترومبوزهای جداری قلبی بهتر تشکیل میشوند (فصل ۱۱). تنگی دریچه میترال (مثلاً پس از بیماری روماتیسم قلبی) منجر به اتساع دهلیز چپ می شود. در ارتباط با فيبريلاسيون دهليزي، يک دهليز متسع نيز باعث ايستايي شده و محلى براى تشكيل لخته مىباشد. سندرمهاى افزايش چسبندگی⁶ (مثل پلی سیتمی ورا، فصل ۱۲) مقاومت به جریان خون را افزایش داده و ایستایی در عروق کوچک ایجاد میکنند. گلبولهای قرمز بد شکل در کمخونی سلولهای داسی شکل (فصل ۱۲) انسدادهای عروقی ایجاد کرده، و ایستایی حاصل نیز مستعد ایجاد ترومبوز میباشد.

افزایش انعقاریزیری

افزایش انعقادپذیری به تمایل غیر طبیعی و بالای خون به لخته شدن اطلاق میشود، که معمولاً در اثر تغییراتی در عوامل انعقادی رخ مییدهد. عیموماً با شیوع کمتری در ایجاد حالتهای ترومبوتیک نقش دارد، ولی بااینحال یکی از عوامل خطر زمینه ساز مهم ترومبوزهای وریدی محسوب می شود. این حالت

¹⁻ prothrombotic

²⁻ Plasminoyen activator inhibitor

³⁻ turbulence

⁴⁻ stasis

⁵⁻ laminar

⁶⁻ hyperviscosity syndromes

چدوال ۲۰۲ وضعیت های مرتبط با افزایش انعقاد پذیری

اوليد (ژنتيكي)

شايع (١١/ < جمعيث)

جهش فاکتور V (جهش G1691A ؛ فاکتور V لیدن) جهش پرو ترومبین (واریان G20210A) سطوح افزایش یافته عوامل XI، XI ، XI یا فیبرینوژن

نادر

کمبود آنتی ترومبین III کمبود پروتئین C کمبود پروتئین S

بسیار نادر

نقايص فيبرينوليز

هوموسیستینوری هموزیگوت (کمبود سیستاتیون eta- سنتتاز)

ثانویه (اکتسابی)

خطر بالای بروز ترومبوز

بی حرکتی یا استراحت طولانی مدت در بستر انفارکتوس میوکارد

فيبريلاسيون دهليزي

آسیب بافتی (جراحی، شکستگی، سوختگیها) سرطان

> دریچههای قلبی مصنوعی انعقاد درونرگی منتشر

ترومبوسیتوپنی وابسته به هپارین سندرم آنتیبادی آنتیفسفولییید

خطر پایین بروز ترومبوز

کاردیومیوپاتی سندرم نفروتیک

حالتهای هیپراستروژنی (بارداری و پس از زایمان) استفاده از روشهای خوراکی پیشگیری از بارداری کمخونی سلول داسی شکل

مصرف دخانیات

را با مسامحه به عنوان هرگونه تغییر در مسیرهای انعقادی که زمینه را برای ترومبوز آماده می سازد تعریف می نمایند، و می توان آن را به اختلالات ۱ولیه (ژنتیکی) و ثانویه (اکتسابی) تقسیم کرد (جدول $\Upsilon-\Upsilon$).

در میان علل وراثتی افزایش انعقادپذیری، فراوان ترین آنها جهشهایی هستند که در ژن عامل V و ژن پروترومبین رخ می دهند:

تقریباً ۱۵-۲٪ از جمعیت سفیدپوست حامل یک جهش اختصاصی عامل V میباشند (که به نام شهر هلندی محل

کشف آن عامل لیدن نامیده می شود). در میان افراد مبتلا به 'DVT مکرر، فراوانی این جهش به ۶۰% می رسد. جهش سبب بروز تغییر در یک ریشه اسید آمینهای در فاکتور ۷ می شود و آن را نسبت به تجزیه توسط پروتئین ۲ مقاوم می کند. بدین ترتیب یک مکانیسم ضد انعقادی مهم برای تنظیم متقابل از دست می رود. افراد هتروزیگوت ۵ برابر بیشتر از افراد عادی دچار ترومبوز وریدی می شوند، در حالی که این خطر در افراد هموزیگوت به ۵۰ برابر افزایش می یابد.

- نوعی توالی نوکلئوتیدی منفرد (G تا A) در ناحیه ترجمه نشده ۳ پروترومبین یک آلل نسبتاً شایع است (در ۲-۱٪ جمعیت عمومی دیده می شود) که منجر به افزایش رونویسی پروترومبین می شود و استعداد ابتلا به ترومبوز وریدی را تا سه برابر افزایش می دهد.
- سطوح افزایش یافتهٔ هوموسیستئین منجر به ترومبوزهای شریانی و وریدی، و تشکیل آترواسکلروز (فصل ۱۰) می شود. آثار پیش انعقادی هوموسیستئین می تواند به دلیل پیوندهای تیواستری باشد که بین متابولیتهای هوموسیستئین و تعدادی از پروتئینها (شامل فیبرینوژن) شکل می گیرد. افزایش قابل توجه هوموسیستئین می تواند در اثر یک نقص ارثی سیستاتیون θ سنتتاز آتفاق بیفتد.
- در ادر یک نفض ارنی سیستانیون رو سنتار اطاق بیعد. حالتهای افزایش انعقادپذیری اولیه که شیوع کمتری دارند عبارتند از کمبودهای ارثی ضدانعقادهایی نظیر آنتی ترومبین III، پروتئین C، یا پروتئین S؛ بیماران مبتلا به این کمبودها نوعاً با ترومبوز سیاهرگی و ترومبوآمبولی راجعه در نوجوانی یا اوایل بزرگسالی تظاهر میکنند.

اگر چه خطر ترومبوز در ناقلین هتروزیگوت عامل ۷ لیدن و واریان ژن پروترومبین تنها اندکی افزایش یافته است، این عوامل ژنتیکی به دو دلیل، اهمیتهای دیگری هم دارند. اول، هر دو الل غیرطبیعی به شکل قابل توجهی شایعاند، به طوری که افراد هموزیگوت و هتروزیگوتهای پیچیده هم ناشایع نیستند، و این افراد در معرض خطر بالاتری برای ترومبوز قرار دارند. از آن مهمتر، افراد هتروزیگوت، در زمینه سایر عوامل خطر اکتسابی (مثل بارداری، استراحت طولانی مدت در بستر، و پروازهای هوایی طولانی مدت) با احتمال بیشتری به ترومبوز وریدی مبتلا میشوند. بنابراین، علل ارثی افزایش انعقاد پذیری را باید در بیماران جوان (سن کمتر از ۵۰ سال) در نظر داشت، حتی در سرایطی که عوامل خطر اکتسابی دیگری نیز وجود دارند.

²⁻ cystathione β - synthetase

افزایش انعقادپذیری ثانویه (اکتسابی) در بسیاری از شرایط دیده می شود (جدول ۲-۴). در بعضی موقعیتها (مثلاً نارسایی قلبی یا تروما)، ایستایی یا آسیب عروقی مهم ترین عوامل هستند. افزایش انعقاد پذیری ناشی از مصرف OCP و شرایط افزایش استروژن در بارداری می تواند مرتبط با افزایش تولید عوامل انعقادی در کبد، و کاهش تولید آنتی ترومبین III، باشد. در سرطانهای منتشر، رهاسازی مشتقات تا پیش انعقادی تومور (مثلاً موسین از آدنوکارسینوم) زمینه ساز ترومبوز می شود. افزایش انعقادپذیری ناشی از افزایش سن، با افزایش تجمع پلاکتی و کاهش رهاسازی PGI2 از اندوتلیوم مرتبط است. مصرف دخانیات و چاقی با مکانیسمهای ناشناختهای، باعث افزایش انعقادپذیری می شوند.

از میان وضعیتهای ترومبوفیلیک اکتسابی، دو بیماری از نظر بالینی مهمتر بوده و نیازمند توجه بیشتری هستند:

 سندرم ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT). این سندرم تقریباً در ۵٪ افراد تحت درمان با هپارین تجزیه نشده رخ مىدهد (براى اهداف درماني ضدانعقادي). اين حالت آنتی بادی های در گردشی را ایجاد مینماید که می توانند به کمپلکسهای مولکولی هپارین و یک پروتئین غشای پلاکتی (فاکتور ۴ پلاکتی) متصل شوند (فصل ۱۲). اگر چه مكانيسم أن شناخته نشده نيست، به نظر مي رسد. اين أنتى بادىها سپس مى توانند به كميلكس هاى مشابه موجود بر روی پلاکت و سطوح اندوتلیال بچسبند؛ نتیجه این عمل، فعال شدن، تجمع و مصرف يلاكتها (در نتيجه، ترومبوسیتوپنی) و آسیب سلولهای اندوتلیال است که یک حالت پیش ترومبوزی حتی در شرایط تجویز هپارین و شمار پایین پلاکتی ایجاد مینماید. هپارین تجزیه شده با وزن مولکولی پائین جدید به میزان کمتری اتوآنتی بادی ها را القا میکنند، اما در صورتی که آنتیبادیها تشکیل شده باشند مى تو انند سبب بروز ترومبوز شوند.

سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی این سندرم (که پیش تر، سندرم لوپوس آنتی کوآگولان نامیده می شد) تظاهرات گوناگونی نظیر ترومبوز راجعه، سقط مکرر، و تاسیونهای دریچههای قلب و ترومبوسیتوپنی دارد. بسته به بستر عروقی درگیر، تظاهرات بالینی می تواند شامل آمبولی ریوی (به دنبال ترومبوز وریدی اندام تحتانی)، هیپرتانسیون ریوی (ناشی از آمبولیهای ریوی تحت بالینی مکرر)، سکته مغزی، انفارکتوس روده، یا هیپرتانسیون کلیوی ـ عروقی. مغزی، انفارکتوس روده، یا هیپرتانسیون کلیوی ـ عروقی. سقط جنین قابل توجیه با ترومبوز نیست، اما به نظر می رسد ناشی از مداخلهای با واسطه آنتی بادی، با رشد و تمایز تروفوبلاستها است که منجر به عدم تشکیل جفت تروفوبلاستها است که منجر به عدم تشکیل جفت

می شود. سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی، یکی از علل میگروآنژیوپاتی کلیوی نیز هست، که باعث نارسایی کلیوی همراه با ترومبوزهای مویرگی و شریانی متعدد می شود (فصل ۱۴).

نام سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی از کشف بیمارانی با آنتی بادی های متصل شونده به فسفولیپیدها در گردش خون، آمده است. اما این نام گمراه کننده است، چرا که به نظر میرسد مهمترین آثار بیماری زایی این سندرم، ناشی از اتصال آنتی بادی ها به اپی توپهایی بر روی پروتئین ها است، که تا حدودی توسط فسفولیپیدها القا یا "أشكار" می شوند. اهداف مورد نظر آنتی بادی ها شامل پروترومبین و ا نوعى I گليکوپروتئين eta_2 گليکوپروتئين eta_2 پروتئین پلاسمایی است که با سطح سلولهای اندوتلیال و تروفوبلاستها، در ارتباط میباشد. به نظر میرسد در بدن موجود زنده، این اَنتیبادیها به این پروتئینها و احتمالاً پروتئینهای دیگری متصل شده، و با مکانیسمهای ناشناختهای، باعث القای نوعی وضعیت افزایش انعقاد پذیری میشوند. به هر حال در آزمایشگاه، آنتیبادیها با فسفولیپیدها تداخل کرده، و انعقاد را مهار میکنند (بنابراین، نام لويوس أنتى كوأ گولان يك نام بي مسما است). اين آنتی بادی ها همچنین به وفور باعث بروز نتیجه مثبت کاذب در ازمایش سرولوژی سیفیلیس میشوند، چرا که انتیژن موجود در بررسی استاندارد سیفیلیس، در کاردیولیین هم حضور دارد.

سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی، دو نوع اولیه و ثانویه دارد. افرادی که مبتلا به نوعی بیماری خودایمنی شناخته شده مثل SLE (فصل ۵) هستند، به عنوان سندرم آنتی فسفولیپید ثانویه (در نتیجهٔ یک SLE که از قبل وجود داشته) شناخته می شوند. در سندرم آنتی فسفولیپید اولیه بیماران فقط تظاهرات افزایش انعقاد پذیری را دارند و هیچ گونه شاهدی از سایر بیماریهای خودایمنی ندارند؛ گاهی این اتفاق به دنبال مواجهه با داروها یا عفونتهای به خصوصی ایجاد می شود. درمان شامل ضد انعقادها و سرکوب ایسمنی می باشد. اگرچه آنتی بادی های آنتی فسفولیپید واضحاً با تمایل به انعقاد همراهی دارند، در انتی فسفولیپید واضحاً با تمایل به انعقاد همراهی دارند، در نشان می دهد که این آنتی بادی ها برای بروز تمام و کمال نشان می دهد که این آنتی بادی ها برای بروز تمام و کمال این سندرم لازم اند، ولی کافی نیستند.

ترومبوزها ممکن است در هرجایی از دستگاه قلبی ـ رگی بدیدار شوند: ترومبوزهای سرخرگی یا قلبی معمولاً در محل آسیب آندوتلیال یا جریان گردابی آغاز میشوند؛ ترومبوزهای سیاهرگی بهطور مشخص در محلهای ایستایی دیده میشوند. ترومبوزها به شکل موضعی، به سطح عروقی زیرین خود متصل هستند و تمایل دارند که به سمت قلب گسترش بیابند. بنابراین، ترومبوزهای سرخرگی معمولاً از نقطهٔ اتصال خود در جهت رو به عقب اگسترش می ابند؛ ترومبوزهای سیاهرگی در جهت جریان خون، یعنی به <mark>طر</mark>ف قلب، گسترش می ابند. دنبالهٔ گسترش یابنده ی آن ممکن است به خوبی اتصال نیافته باشد و، به ویژه در سیاهرگها، مستعد قطعه قطعه شدن و ایجاد یک آمبولوس^۲ میباشد.

ترومبوزها، ممکن است دارای ورقههایی^۳ موسوم به خطوط زان^۴ باشند که در نگاه ظاهری (و میکروسکوپی) واضحاند. اینها توسط لایههای کمرنگی از پلاکتهای آمیخته با مقداری فیبرین، و لایههای پررنگ تر حاوی گلبولهای قرمز بیشتر، که به صورت یک درمیان قرار گرفتهاند، تولید می شوند. خطوط زان تنها از این نظر حائز اهمیتاند که به طور ضمنی به معنای ترومبوز در محل جریان داشتن خون مىباشند؛ بنابراين حضور آنها مىتواند افتراقدهنده لختهاى که پیش از مرگ شکل گرفته، از لخته آرام غیر لایهای که در شرایط پس از مرگ تشکیل شده، باشد. اگر چه ترومبوزهایی که در سیستم وریدی با جریان کم تشکیل میشوند، سطحی مشابه لختههای پس از مرگ دارند، بـررسی دقیق معمولاً لايههايي نامشخص را نشان مي دهد.

ترومبوزهایی که از حفرات قلب یا از مجرای درونی آئےورت منشأ مے گیرند، ترومبوزهای جداری^۵ نامیده می شوند. انقباض نابهنجار میوکاردی (در اثر آریتمیها، کاردیومیویاتی گشادهشده، یا انفارکتوس میوکارد) یا آسیب به سطح اندومیوکارد (میوکاردیت، ترومای ناشی از کاتتر) منجر به تشکیل ترومبوزهای جداری قلبی میشود (شکل ۴-۱۳A)، در حالی که پاکهای زخمی شدهٔ آتر واسكلر وتبك و گشادشدگی آنوریسمی، پیشسازهای تشکیل ترومبوز آئورتی میباشند (شکل ۱۳B-۴).

ترومبوزهای سرخرگی معمولاً مسدودکنندهاند. آنها معمولاً غنی از پلاکتاند، زیرا فرایندهای منتهی به وقوع آنها (مثلاً آسيب اندوتليال) باعث فعال شدن بالاكتى مے شوند. ترومبوز معمولاً برروی یک پلاک

آترواسکلروتیک سوار است، هر چند سایر اشکال آسیب (واسکولیت، ضربه) ممکن است دخیل باشند. ترومبوزهای سياهرگي (فلبوترومبوز ع)، معمولاً هميشه مسدودكنندهاند؛ آنها معمولاً مسافتي را به سمت قلب گسترش مي يابند، و قالب طویلی در مجرای رگ میسازند، که مستعد ایجاد آمبولی است. از آنجایی که این ترومبوزها در خون کندروی سیاهرگی شکل میگیرند، معمولاً حاوی گلبولهای قرمز به دام افتادهٔ بیشتری میباشند و بنابراین به ترومبوزهای سرخ. یا ایستایی، معروف هستند. فلبوترومبوز با بیشترین شیوع (۹۰٪ از موارد) سیاهرگهای اندامهای تحتانی را مبتلا می کند. با وفور کمتر، ترومبوزهای سیاهرگی ممکن است <mark>در</mark> اندامهای فوقانی، شبکهٔ اطراف پروستات، یا سیاهرگهای تخمدانی و اطراف رحم پدیدار شوند؛ آنها تحت شرایط خاص، ممکن است در سینوسهای سختشامهای ، سیاهرگ باب، یا سیاهرگ کبدی یافت شوند.

در کالبدشکافی، لختههای پس از مرگ ممکن است با ترومبوزهای سیاهرگی اشتباه شوند. لختههای پس از مرگ ژلاتینی هستند و یک بخش آویزان به رنگ قرمز تیره دارند که در آنجا گلبولهای قرمز توسط گرانش تهنشین شدهاند، و یک مایع رویی زردرنگ به نام «چربی جوجه^» دارند؛ اینها معمولاً به دیوارهٔ زیرین متصل نمی باشند. برعکس، ترومبوزهای سرخ محکمتر هستند، تقریباً همیشه یک نقطهٔ اتصال دارند، و حاوی رشتههای خاکستری فیبرینهای رسوب کرده، می باشند.

ترومبوزهای روی دریچههای قلب رویانه ۹ نام دارند. عفونتهای باکتریایی یا قارچی خون آورده ۱۰ ممکن است منجر به آسیب دریچهای و پیدایش تودهها یا رویانههای بزرگ ترومبوزی (**آندوکاردیت عفونی**، فصل ۱۱) شوند. رویانههای سترون همچنین میتوانند بر روی دریچههای فاقد عفونت در مبتلایان به حالتهای افزایش انعقادیذیری پدیدار شوند، که اصطلاحاً آندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی نامیده میشوند (فیصل ۱۱). با شیوع کمتر، آندوكارديت زگيلي (ليبمن ـ ساكس) غيرعفوني ممكن است در بیمارانی که لوپوس اریتماتوی سیستمیک دارند (فصل ۵)، دیده شود.

¹⁻ retrograde

²⁻ embolus

⁴⁻ lines of zahn 3- laminations

⁵⁻ mural thrombi 6- phlebothrombosis

⁷⁻ dural sinuses 8- chicken fat

¹⁰⁻ blood-borne 9- vegetations

Telegram: >>> @khu_medical

كانال تلگرام





شعکل ۱۳–۴ ترومبوزهای جداری. (A) ترومبوز در رئوس بطنی چپ و راست، که بر روی یک جوشگاه سفید فیبرو قرار دارد. (B) ترومبوز لایه لایه در یک آنوریسم گشادشدهٔ آئورت شکمی. ترومبوزهای قسمتهای نزدیک تر آثورت نیز سوار شدهاند (سمت چپ شکل).

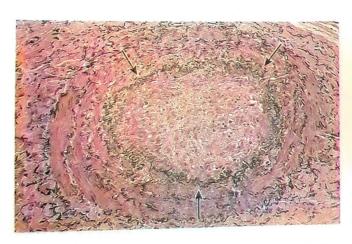
اکتسابی نسبت به تجزیه اهمیت بالینی دارد؛ بدین ترتیب که تجویز درمانی داروهای فیبرینولیتیک (نظیر PA-۱ در ترومبوز حاد کرونری) عمدتاً مؤثر نیست، مگر این که طی چندین ساعت از تشکیل ترومبوز داده شود.

سازمانیابی و مجراد ار شدن مجدد ۴. ترومبوزهای کهنه تر معمولاً در اثر رشد سلولهای اندوتلیال، سلولهای ماهیچه صاف و فیبروبلاستها به درون ترومبوز غنی از فیبرین سازمان پیدا میکند (شکل ۱۴-۴). با گذشت زمان، مجاری موئینه تشکیل می شوند که ممکن است با یکدیگر آناستوموز شده و مجراهایی از یک انتهای ترومبوز به انتهای دیگر ایجاد نمایند، که تا حدی پیوستگی مجرای اصلی را از نو برقرار میسازند. با اینکه این مجاری ممکن است نتوانند جریان خون قابل ملاحظه ای را در بسیاری از رگهای مسدودشده برقرار کنند، ولی این مجراد ارشدن مجدد در حقیقت ترومبوز را به تودهٔ رگدار شدهای از بافت همبند تبدیل می کند که در نهایت با دیوارهٔ رگ یکی می شود. گهگاه، مرکز یک ترومبوز به جای آن که ارگانیزه شود، دستخوش گوارش آنزیمی می شود، که احتمالاً به علت آزاد شدن آنزیمهای لیزوزومی از لکوسیتهای به دام افتاده است. در صورتی که باکتریها کاشته شوند، محتویات حاصل از تجزیه ترومبوز بهترین محیط کشت را تشکیل می دهد و عفونت حاصله می تواند با تضعیف دیواره رگ سبب ایجاد آنوریسم مایکوتیک شود (فصل ۱۰).

سرنوشت ترومبوز

اگر بیمار از اثرات بلافصل یک انسداد رگی ترومبوزی جان سالم به در برد، ترومبوزها طی روزها یا هفتههای آینده دستخوش ترکیبی (به درجات مختلف) از چهار رویداد زیر می شوند:

- گسترش ۱. ترومبوز ممكن است پلاكتها و فيبرين بيشترى انباشته کند (گسترش یابد) و در نهایت یک رگ حیاتی را مسدود سازد یا آمبولیزه شود.
- آمبولیزاسیون ۱. ترومبوزها ممکن است از جای خود کنده شده و به محلهای دیگر موجود در تشکیلات رگی حمل
- انحلال می در صورتی که ترومبوز به تازگی تشکیل شده باشد، فعال شدن عوامل فيبرينوليتيك مي تواند سبب کوچک شدن سریع و از بین رفتن کامل آن شود. در ترومبوزهای قدیمی تر، پلی مریزاسیون گسترده فیبرینی، ترومبوز را نسبت به پروتئولیز ناشی از پلاسمین مقاوم مے کند و تجزیه ترومبوز غیرموثر است. این مقاومت



شعل ۱۴-۴ یک لختهٔ سازماندهی شده. نمای با بزرگنمایی کم یک شریان دچار ترومبوزکه تحت رنگ آمیزی بافت ارتجاعی قرار گرفته است. لومن اصلی توسط لامینای ارتجاعی داخلی پوشانیده شده است (پیکانها) و کاملاً توسط ترومبوز سازماندهی شده پر شده است.

²⁻ embolization

⁴⁻ recanalization

¹⁻ propagation

خضوصيات باليني

نرومبوزها از این جهت حاثر اهمیت هستند که می توانند سبب انسكاد شريانها و وريدها شوند و به صورت منابع بالقوة أمبولي نر آیند. اهمیت هریک از این موارد بستگی به آن دارد که ترومبوز حر کجا رخ می دهد. بنابراین، درحالی که ترومبوزهای سیاهرگی مکن است در بستوهای رگی دیستال به انسداد باعث احتقان و خیر شوند، یک پیامد بسیار ناگوارتر آن است که ترومبوزها ممکن ست به ریدها آمبولیزه شوند و منجر به مرگ گردند. برعکس، هر چند ترومبوزهای سرخرگیمی توانند آمبولیزه شده و انفارکتوس . افتی ایجاد کنند، اما نقش آنها در انسداد رگی در محلهای حیاتی (ازقبیل رگهای کرونر یا مغزی)، بسیار مهم تر است.

رومبوز سیاهرگی (فلبوترومبوز)

کثر قریب به اتفاق ترومبوزهای سیاهرگی در سیاهرگهای سطحی یا عمقی پا رخ میدهند. ترومبوزهای سیاهرگی سطحی عمولاً در دستگاه صافن، به ویژه هنگامی که واریس وجود اشته باشد، دیده می شوند. این قبیل ترومبوزها ممکن است ردناک باشند، و احتقان موضعی و تورم ناشی از جریان وریدی ختل ایجاد کنند، و پوست روی اُن محل را مستعد عفونت و خمهای واریسی کنند، اما به ندرت آمبولیزه میشوند. رومبوزهای عمقی (DVT) موجود در سیاهرگهای بزرگتر پا در حل مفصل زانو یا بالاتر از آن (مثلاً سیاهرگهای پوپلیته، رانی، ایلیاک)، وخیم تر هستند، چرا که ممکن است آمبولیزه شوند.اگر چه آنها ممکن است باعث درد موضعی و خیز شوند، کانالهای کولترال معمولاً انسداد وریدی را احاطه می کنند. در نتیجه، DVIها در تقریباً ۵۰٪ بیماران کاملاً بدون علامت هستند و نها زمانی تشخیص داده می شوند که به ریهها آمبولیزه شدهاند. همان طور که پیش تر بیان شد، DVTهای اندام تحتانی با ا پستایی خون و وضعیتهای افزایش انعقادپذیری همراهانید

(جدول ۲-۲). بدین ترتیب عوامل مستعدکننده شایع عبارتند از نارسایی احتقانی قلب، استراحت در بستر و بی حرکتی. دو مورد آخر با کاستن از عمل دوشندگی عضلات پا باعث کندشدن بازگشت وریدی میشوند. ضربه، جراحی و سوختگیها نه تنها سبب بى حركت شدن بيمار مى شوند، بلكه با آسيب عروقى، آزاد شدن عوامل پیش انعقادی، افزایش ساخت کبدی عوامل انعقادی و کاهش تولید PA مرتبطاند. عوامل مختلفی به تمایل به تشکیل لخته طی بارداری کمک میکنند. علاوه بر احتمال انفوزیون مایع آمنیوتیک به داخل جریان خون در زمان وضع حمل، فشار ناشی از جنین و رحم در حال رشد می تواند باعث ایستایی خون در وریدهای پا شود. همچنین بارداری طول کشیده و دوران پس از وضع حمل با نوعی حالت افزایش انعقادپذیری

همراهاند. ازادشدن عوامل پیش انعقادی ناشی از تومور علت اخساس افزایش خطر پدیدههای ترومبوآمبولیک در سرطانهای منتشر است. به این حالت تروموفلیت مهاجر گفته می شود. چرا که تمایل دارد به صورت گذرا بسترهای وریدی مختلف را درگیر كند. مثال ديگر سندرم تروسو است كه به نام أرماند تروسو كه اين بیماری را شرح داد و خود نیز از این پیماری رنیج می برد، اسمگذاری شده است. علاوه بر این، فارغ از هر گونه سیماری بالینی، خطر DVT در افرادی بالای ۵۰ سال افزایش می یابد.

ترومبوزهای شربانی و قلبی

آترواسكلروزيك علت عمده براى ترومبوزهاى شوياتي است زیرا با از دست رفتن یک پارچگی اندوتلیوم و جریان غیر طبیعی خون همراهی دارد (شکل ۱۳B-۴). انفارکتوس میوکارد ممکن است از طریق ایجاد آسیب اندوکارد و انقباض میوکاردی با حرکات مختل، زمینهساز ترومبوز جداری قلبی شود (شکل ۴-۱۳A)، و بیماری روماتیسمی قلبی می تواند با ایجاد اتساع و فیبریلاسیون دهلیزی، تشکیل ترومبوز جداری دهلیزی را تحریک کند. هر دو نوع لخته جداری آئورتی و قلبی مستعد أمبوليزه شدن هستند. اگر چه هر بافتي ممكن است متأثر شود، مغز كليهها و طحال به دليل جريان خون بالا، معمولاً هدف اين أمبوليها واقع ميشوند.

خلاصه

ترومبوز

- تشکیل ترومبوز به وجود یکی یا بیشتر از اجزای تریاد وبرشو بستگی دارد:
- آسیب اندوتلیال (نظیر توکسینها، افزایش فشار خون، التهاب يا محصولات متابوليكي)
- جریان غیر طبیعی خون، نظیر ایستایی با جریان گردابی (به علت آنوریسم و پلاکتهای آتر واسکلر وتیک)
- افزایش انعقادپذیری که میتواند اولیه (فاکتور V ليدن، افزايش ساخت پروترومبين، كمبود آنتی ترومبین III) یا ثانویه (نظیر استراحت در بستر، آسیب بافتی و بدخیمی) باشد.
- ترومبوزها مى توانند انتشار پيدا كنند، حل شوند، سازمان یافته و یا متحرک گردند.
- ترومبور با انسداد موضعی عروق یا آمبولی دیستال سبب آسيب بافتي ميشود.

انعقاد داخل عروقى منتشر

انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) شروع ناگهانی ترومبوزهای گسترده در جریان خون عروق کوچک میباشد. این حالت ممکن است در شرایط مختلفی از جمله عوارض مامایی تا بدخیمیهای پیشرفته دیده شود. ترومبوزهای داخل عروقی گسترده پلاکتها و پروتئینهای انعقادی را مصرف میکنند (به همین دلیل به آنها اختلال انعقادی مصرفی نیز گفته میشود، و هم زمان، مکانیسمهای تجزیه لخته نیز گفته میشوند. بنابراین ممکن است در یک بیمار همزمان، هم تشکیل لخته دیده شود و هم خونریزی، این موضوع همراه با سایر اختلالات خونریزی دهنده، به تفصیل در فصل ۱۲ شرح داده شده است.)

آمبولی'

آمبوالوس یک تودهٔ جامد، مایع، یا گازی درون رگی جدا شده است که توسط خون به محلی دور از نقطهٔ خاستگاهش حمل میشود و معمولاً در آنجا انفارکتوس یا اختلال عملکرد ایجاد میکند. بخش اعظم کل امبولوسها ثمرهٔ قسمتی از یک ترومبوز کنده شده مي باشند، و اصطلاح رايج ترومبو آمبولي لل نيز از همين جا منشأ می گیرد. اشکال نادر أمبولوسها عبارتند از قطرات چربی، حبابهای هوا یا نیتروژن، باقیماندههای آترواسلکروزی (امبولوسهای کلسترولی)، قطعات تومور، تکههای مغز استخوان، یا مایع آمنیوتیک. آمبولوسها در رگهایی که آنقدر کوچکاند که اجازهٔ عبور بیشتر را نمی دهند، به طور اجتناب ناپذیری گیر می کنند و منجر به انسداد رگی کامل یا نسبی می شوند. آمبولوس ها، برحسب محل خاستگاه، ممکن است در هر جایی از درخت رگی گیر کنند؛ پیامد اولیه آمبولیزاسیون سیستمیک نکروز ایسکمیک (انفارکتوس) در بافتهای بعد از خودش است، در حالی که آمبولیزاسیون در گردش رپوی، منجر به هیپوکسی، هیپوتانسیون و نارسایی قلب راست می شود.

ترومبوآمبولي ريوى

آمبولی ریوی از ترومبوزهای وریدی عمقی منشأ گرفته، و شایعترین شکل از بیماریهای ترومبوآمبولیک میباشد. میزان بروز آمبولی ریوی (PE) ۲ تا ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار بستری در بیمارستان است. با اینکه میزان آمبولی ریوی کشنده از دهه ۱۹۹۰ به میزان قابل توجهی کاهش یافته است، ولی این مشکل هنوز هم سالیانه باعث قریب به ۱۰۰٬۰۰۰ مورد مرگومیر در ایالات متحده می شود. در بیش از ۹۵٪ از موارد، آمبولیهای ایالات متحده می شود. در بیش از ۹۵٪ از موارد، آمبولیهای وریدی از ترومبوزهای سیاهرگهای عمقی یا در بالای سطح



شعکل ۱۵-۴ آمبولی حاصل از ترومبوز وریدی عمقی اندام تحتانی که در شاخه شریان ریوی گیر افتاده است.

زانو منشأ می گیرند. آمبولیزاسیون از عروق تحتانی پا ناشایع است.

ترومبوزهای قطعهقطعه شده حاصل از DVTها از میان کانالهایی که به تدریج بزرگ میشوند میگذرند و معمولاً پیش از گیر افتادن در عروق ریوی از سمت راست قلب عبور میکنند. یک PE برحسب اندازهٔ آن، ممکن است سرخرگ اصلی ریوی را مسدود نماید، در عرض محل دو شاخه شدن آن گیر کند (آمبولوس زینیشکل) ، یا اینکه به درون سرخرگچههای منشعب شوندهٔ کوچکتر راه یابد (شکل ۱۵-۴). در موارد فراوان، آمبولوسهای متعدد (شاید بهطور متوالی)، یا رگباری از آمبولوسهای کوچکتر منشأ گرفته از یک تودهٔ واحد بزرگ وجود دارند؛ عموماً، بیماری که یک آمبولوس ریوی داشته است، در معرض خطر بالای ابتلا به امبولوسهای بیشتر قرار دارد. به ندرت، یک آمبولوس ممکن است از میان یک نقص بین دهلیزی یا بین بطنی گذشته و به گردش خون عمومی دسترسی یابد (آمبولی متناقص) ۴. در اینجا برخی اظهار نظرهای کلی دربارهٔ آمبولی ریوی ارائه شدهاند (بحث کامل تر در این زمینه در فصل ۱۳ ارائه خواهد شد).

- اکثر آمبولیهای ریوی (۶۰٪ تا ۸۰٪) کوچک، و از نظر بالینی خاموشاند. با گذشت زمان، آنها دستخوش ارگانیزاسیون شده و با جدار رگ یکی میشوند؛ در برخی موارد ارگانیزاسیون ترومبوآمبولی یک پرهٔ مشتهای ظریف در عرض رگ از خود بر جای مینهد.
- در سوی دیگر طیف، اَمبولی بزرگی که سبب انسداد یک

²⁻ thromboembolism

⁴⁻ paradoxical embolism

¹⁻ embolism

³⁻ saddle embolus

⁵⁻ web

- شریان ریوی بزرگ شود می تواند باعث مرگ ناگهانی شود. انسداد سرخرگهای با اندازهٔ متوسط در اثر آمبولی، و به دنبال آن، پارگی مویرگهای بعد از آنها ممکن است منجر به خونریزی ریوی شود. اما معمولاً به علت جریان خون از یک گردش خون برونشی دست نخورده (گردش دوگانه) به درون ناحیه باعث انفارکتوس ریوی نمی شود. با این حال، یک آمبولی مشابه در زمینهٔ نارسایی طرف چپ قلب (و جریان خون کند حاصله در سرخرگ برونشی)، ممکن است منجر به یک انفارکت ریوی شود.
- انسداد شاخههای کوچک پایان سرخرگچهای ریوی در اثر آمبولی، معمولاً منجر به انفارکتوس مرتبط با آن می شود. آمبولیهای متعدد در طی زمان ممکن است باعث افزایش فشار خون ریوی همراه با نارسایی قلب راست (کورپولمونل)

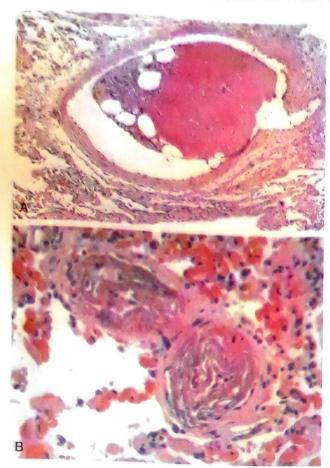
ترومبو آمبولي سيستميك

بیشتر آمبولیهای سیستمیک (۸۰٪) از ترومبوزهای جداری قلبی منشأ میگیرند، که دو سوم آنها با انفارکتوسهای دیواره بطن چپ همراهند و یک چهارم دیگر نیز با اتساع دهلیز چپ (مثلاً ثانویه به بیماری دریچه میترال) ارتباط دارند. مابقی موارد عمدتاً از ترومبوزهای مرتبط با پلاکهای آترواسلکروتیک زخمی شده یا آنوریسمهای آثورتی، یا از قطعهقطعه شدن یک رویانهٔ دریچهای (فصل ۱۱)، یا سیستم وریدی (آمبولی متناقض) منشأ میگیرند. ۱۵–۱۰٪ از آمبولیهای سیستمیک، منشأ میگیرند.

برخلاف آمبولیهای سیاهرگی، که معمولاً به طور عمده در ریه گیر میکنند، آمبولیهای سرخرگی میتوانند به محلهای بسیار متنوعی بروند؛ محل توقف بستگی به نقطهٔ خاستگاه ترومبوآمبولی و حجم نسبی خون جریانیافته از میان بافتهای پایین دست دارد. محلهای عمده برای آمبولیزاسیون سرخرگچهای عبارتند از اندامهای تحتانی (۷۵٪) و مغز (۱۰٪)؛ رودهها، کلیهها، و طحال به میزان کمتری درگیر میشوند. پیامدهای آمبولیهای عمومی به میزان تأمین رگی جانبی در برابر ایسکمی، و قطر رگ بافت در برابر ایسکمی، و قطر رگ مسدود شده بستگی دارند؛ با این حال، عموماً آمبولیهای سرخرگی باعث انفارکتوس بافتهایی میشوند که توسط آن رگ خونرسانی میشوند.

آمبولی چربی

آسیب ناشی از له شدگی بافت نرم یا پاره شدن عروق سینوزوئیدی مغز استخوان (مثلاً در شکستگی استخوانهای



شعکل ۱۳-۱۶ انواع ناشایع آمبولی. (A) آمبولی مغز استخوان. آمبولی از مغز استخوان (فضاهای از مغز استخوان (فضاهای شفاف) تشکیل شده است که به ترومبوز متصل اند. (B) آمبولی مایع آمنیوتیک. دو شریانچه ریـوی بـا گردبادهای ورقـه ای از سلولهای سنگفرشی جنین پر شده اند. بافت ریه اطراف ادماتو و محتقن است.

بلند) باعث رها شدن گویچههای میکروسکوپی چربی به جریان خون می شود. آمبولیهای چربی و مغز استخوان یافتههای نسبتاً شایعی پس از احیای شدید قلبی ریوی هستند، اما اهمیت بالینی اندکی دارند. به طور مشابهی، با وجود اینکه آمبولیهای چربی و مغز استخوان در تقریباً ۹۰٪ از افراد دچار آسیب استخوانی شدید رخ می دهند (شکل ۱۶۸–۴)، در کمتر از ۱۰٪ موارد، تظاهرات بالینی دارند. با این حال، در تعداد اندکی از بیماران سندرم علامتداری به نام سندرم آمبولی چربی رخ می دهد که با بی کفایتی ریوی، علائم نورولوژیک، کمخونی، ترومبوسیتوپنی، بی کفایتی ریوی، علائم نورولوژیک، کمخونی، ترومبوسیتوپنی، راش منتشر به صورت پتشی خود را نشان می دهد و در ۱۰٪

¹⁻ infarct

²⁻ end-arteriolar

³⁻ down-stream

^{4 -} collateral

⁵⁻ fat embolism

موارد کشنده است. علائم و نشانههای بالینی ۱ تا ۳ روز پس از آسیب به صورت شروع ناگهانی تاکیپنه، دیسپنه، تاکیکاردی، تحریکپذیری و بی قراری که می تواند به سرعت به سوی دلیریوم و کما برود خود را نشان می دهند. ترومبوسیتوپنی، به دلیل اتصال پلاکتها به توده چربی، و به دنبال آن، تجمع یا گیر افتادنشان در طحال، اتفاق می افتد. آنمی می تواند نتیجه فرآیند مشابهی از اتصال گلبولهای قرمز، و/یا همولیز باشد. راش پتشیال منتشر (که در ۵۰-۲۰٪ موارد دیده می شود) مربوط به شروع ناگهانی ترومبوسیتوپنی بوده، و یک ویژگی تشخیصی مفید می باشد.

بیماریزایی سندرم آمبولی چربی احتمالاً دربر گیرنده انسداد مکانیکی و آسیب بیوشیمیایی است. میکروآمبولی چربی، عروق ریز ریوی و مغزی را هم مستقیماً و هم از طریق تجمع پلاکتی مسدود مینماید. روند بیماریزایی با آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد از قطرکهای چربی سبب آسیب موضعی سمی اندوتلیوم میشود. فعال سازی پلاکتها و به کارگیری گرانولوسیتها (با رادیکالهای آزاد، پروتئاز و ایکوزانوئیدها؛ فصل ۳) درگیری عروقی را تکمیل میکند. از آنجا که چربیها هنگام استفاده از علالهای پارافینی به کار گرفته شده در آمادهسازی بافتها، حل میشوند، مشاهده قطرکهای ریز چربی (در غیاب شواهد دیگر) میشوند، مشاهده قطرکهای ریز چربی (در غیاب شواهد دیگر) نیازمند روشهای خاص (نظیر برشهای منجمد و رنگ آمیزی چربی) است.

آمبولي مايع آمنيوتيك

آمبولی مایع آمنیوتیک یک عارضهٔ وخیم، اما خوشبختانه ناشایع زایمان و دورهٔ بلافاصله پس از زایمان است که در ۱ مورد از هـر ۴۰,۰۰۰ زايمان اتفاق مىافتد. ميزان مورتاليته أن حدوداً ٨٠٪ است، به طوری که شایعترین علت مرگ مادران را در کشورهای توسعه یافته به خود اختصاص می هد. این بیماری علت ۱۰٪ موارد مرگومیر مادران در ایالات متحده أمـریکا است. حـدوداً ۸۵٪ افرادی که زنده میمانند از نوعی نقص عصبی پایدار رنج میبرند. شروع آن با تنگینفس شدید و ناگهانی، سیانوز، و شوک ناشی از کاهش فشار خون مشخص می شود، و به دنبال آن حرکات تشنجی و کوما رخ میدهند. در صورتی که بیمار از بحران اولیه جان سالم به در برد، نوعی خیز ریوی پدیدار می شود، که در نیمی از بیماران با انعقاد درون رگی منتشر (ناشی از آزاد شدن مواد ترومبوززا از مایع آمنیوتیک) همراه است. در واقع، به نظر می رسد که مرگومیر و ناتوانی در این موارد، ناشی از انسداد مكانيكي عروق ريوى نيست، بلكه به دليل فعاليت بيوشيميايي سیستم انعقادی و سیستم ایمنی اولیه است که توسط مواد مایع أمنيوتيك القا شدهاند.

علت زمینهای عبارت است از انفوزیون مایع آمنیوتیک (و کلیهٔ محتویات آن) به درون گردش خون مادری از طریق یک پارگی در غشاهای جفتی و/یا پاره شدن سیاهرگهای رحمی یافتههای بافتشناسی عبارتند از سلولهای سنگفرشی ریخته شده از پوست جنین، موهای لانوگو^۱، چربی ناشی از ورنیکس کازئوزا^۲، و موسین ناشی از دستگاه تنفسی یا گوارش جنین در گردش خون ریوی مادر (شکل ۱۶۵–۴). از جمله یافتههای گردش خون ریوی مادر (شکل ۱۶۵–۴). از جمله یافتههای دیگر میتوان به خیز قابل توجه ریوی، آسیب منتشر آلوئولی (فصل ۱۳) و ترومبوزهای فیبرینی سیستمیک حاصل از انعقاد داخل عروقی منتشر اشاره کرد.

آمبولی هوا۳

حبابهای هوا در گردش خون می توانند باعث مسدودشدن جریان خون و بروز آسیب ایسکمیک دیستال شوند. بنابراین، گیر گردن مقدار کوچکی هوا در رگ کرونری در طول جراحی بای پس قلبی یا در گردش خون مغزی به دنبال انجام جراحی اعصاب در "وضعیت نشسته" می تواند با انسداد جریان خون سبب بروز عوارض وخیمی شود. آمبولی کوچک هوا در وریدها معمولاً اثرات مخرب چندانی ندارد، اما طی مداخلات مامایی یا اثرات مخرب چندانی ندارد، اما طی مداخلات مامایی یا لاپاراسکوپیک یا به دنبال آسیب دیواره قفسهسینه ممکن است مقادیر کافی هوا وارد گردش خون ریوی شود و سبب بروز هیپوکسی گردد. آمبولی وریدی بسیار بزرگ در قلب گیر افتاده و سبب مرگ بیمار می شود.

شکل خاصی از آمبولی گازی موسوم به بیماری رفع فشار آ، هنگامی رخ می دهد که افراد در معرض تغییرات ناگهانی فشار جوی قرار می گیرند. غواصان اسکوبا و آبهای عمیق، کارگران ساختمانی زیر آب، و افراد واقع در هواپیماهایی که در حال اوج گیری سریع بوده و فشار هوای داخل آنها کاهش یافته است، همگی در معرض خطر می باشند. هنگامی که هوا در فشار بالا تنفس می شود (مثلاً هنگام غواصی در آبهای عمیق)، مقادیر افزایش یافتهای از گاز (به ویژه نیتروژن) در خون و بافتها حل می شود. در صورتی که بعداً غواص با سرعت بیش از حد بالا بیاید (فشارش را کم کند)، این نیتروژن در بافتها گسترش می یابد و به صورت حباب محلول خون خارج شده، آمبولی های گازی تشکیل می دهد که می تواند سبب بروز ایسکمی بافتی شود. پیدایش سریع حبابهای گاز در درون ماهیچههای اسکلتی شود. پیدایش سریع حبابهای گاز در درون ماهیچههای اسکلتی و بافتهای نگاهدارندهٔ درون و اطراف مفاصل، مسئول وضعیت

¹⁻ vernix caseosa 2- vernix caseosa

³⁻ air embolism 4- decompression sickness

[«]دستگاه خودکفای تنفس زیرآبی» 5- Scuba:

دودناکی است که دردهای کمرشکن انامیده می شود (این دردها الولین بار در دهه ۱۸۸۰ به این نام خوانده شدند، چون افراد مبتلا مشخصاً پشت خود را به گونهای خم می کردند که مشابه حالت رایج در میان زنان آن زمان بود و اصطلاحاً "کمر یونانی" خوانده میشد). همچنین آمبولیهای گازی ممکن است باعث خیز، خونریزی، و آمپیم یا آتلکتازی کانونی در ریه شوند که منجر به زجر [†] تنفسی، موسوم به خفقان ٔ می شود. حبابها در دستگاه عصبی مرکزی می توانند باعث اختلال مغزی و حتی شروع ناگهانی کوما شوند. شکل مزمن تری از بیماری رفع فشار بیماری کسون ٔ نامیده می شود، که در آن آمبولی های گازی مزمن یا راجعه در استخوانها منجر به کانونهای متعددی از نکروز ایسکمیک میشوند؛ شایع ترین محلهای درگیری عبارتند از دو سر استخوان ران، تیبیا، و استخوان بازو.

درمان بیماری رفع فشار متشکل است از قرار دادن فرد در یک محفظهٔ فشار بالا که در آنجا می توان فشار جوی را افزایش داد، و به این ترتیب حبابهای گاز را به زور به حالت محلول بازگرداند. رفع اَهستهٔ فشار (که بعداً صورت میپذیرد) اجازهٔ جذب مجدد و تدریجی گازها و خروج آنها را در بازدم میدهد، به طوری که حبابهای مسدودکننده دوباره تشکیل نمی شوند.

خلاصه

آمدولي

- آمبولی یک توده جامد، مایع یا گازی است که توسط جریان خون به محلی دور از مبدأ خود انتقال می یابد. اغلب آنها جزیی از یک ترومبوز جدا شده هستند.
- آمبولی ریوی به طور اولیه از ترومبوزهای وریدهای عمقى اندام تحتاني منشأ مئ كيرند. اثرات آنها عمدتاً بستگی به اندازهٔ آمبولی، و محلی که در آن گیر میکند دارد. این عواقب میتواند شامل نارسایی قلب راست، خونریزی ریوی، انفارکتوس ریوی، یا مـرگ نـاگـهانی باشد.
- آمبولی سیستمیک بهطور اولیه از دیواره قلب یا ترومبوز دریجهها، آنوریسم آئورت یا پلاک آترواسکروتیک ناشی میشود. اینکه آیا آمبولی سبب انفارکتوس شود یا خیر به محل آمبولی و گردش خون جانبی بستگی دارد.

آمبولی چربی میتواند پس از آسیبهای شکننده^۵ استخوانها اتفاق بیفتد. علائم أن شامل نارسایی ریوی و آسیب عصبی میباشد. أمبولی مایغ أمنیوتیک ممکن است به دنبال زایمان رخ دهد، و می تواند باعث بروز عوارض ریوی و مغزی کشندهای شود. آمبولی هوا ممکن است پس از رفع فشار سریع اتفاق بیفتد، که اغلب در غواصان رخ می دهد. این امر، نتیجه حبابدارشدگی ناگهانی نیتروژن است که در فشارهای بالاتر، در خون حل شده بود.

انفار کتوس

انفارکت منطقهای از نکروز ایسکمیک است که از طریق انسداد حمایت عروقی در یک بافت خاص ایجاد میشود. انفارکتوس بافتی که به طور اولیه قلب و مغز را درگیر میکند علت شایع و فوق العاده مهمی برای بیماری بالینی است. تقریباً ۴۰٪ از کل موارد مرگ در ایالات متحده توسط بیماری قلبی ـ عروقی ایجاد می شود، و اکثر این ها را می توان به انفارکتوس میوکارد یا مغزی نسبت داد. انفارکتوس ریوی یک عارضهٔ متداول در تعدادی از زمینههای بالینی است، انفارکتوس روده معمولاً کشنده است، و نکروز ایسکمیک اندامها (قانقاریا)^۶ مشکلی جدی در جمعیت مبتلا به دیابت است.

علت اکثر موارد انفارکتوس ترومبوز شریانی یا آمبولی شریانی است. علل ناشایعتر انسداد شریانی عبارتند از اسپاسم عروقی، گسترش آتروم ثانویه به خونریزی داخل پلاک و فشار خارجی بر روی یک رگ، بهطور مثال ناشی از تومور، دایسکسیون آنوریسم آئورت یا بروز خیز در یک فضای محدود (مثلاً در سندرم كميارتمان قدامي تيبيال). ساير علل ناشايع انفارکتوس بافت شامل پیچش عروق (در تورشن بیضه کیا وولوولوس روده $^{\wedge}$)، پارگی تروماتیک عروق و گیر افتادن در ساک هرنی میباشند. هرچند ترومبوز سیاهرگی ممکن است باعث انفارکتوس شود، اما با شیوع بیشتر صرفاً باعث انسداد سیاهرگی و احتقان می شود. معمولاً، مجاری کنارگذر بعداً به سرعت باز می شوند تا جریان خروجی کافی به نسبت جریان ورودی شریانی را فراهم کنند. بنابراین، انفارکتهای ناشی از ترومبوز وریدی معمولاً فقط در اعضایی که تنها یک ورید وابران دارند (مانند بيضد و تخمدان) اتفاق مى افتند.

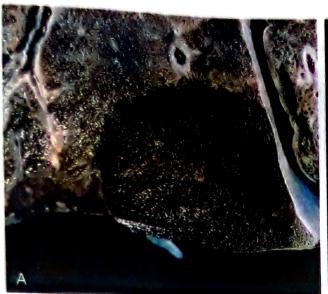
¹⁻ the bends

²⁻ distress 3- chokes 4- caisson disease

⁵⁻ crushing injuries 6- gangrene

⁷⁻ torsion

⁸⁻ bowel volvulus





شعکل ۴-۱۷ انفارکتهای سرخ و سفید. (A) انفارکت ریوی خونریزی تقریباً گوهای شکل (انفارکت سرخ) (B) انفارکت رنگ پـریده بـا حـدود مشخص در طحال (انفارکت سفید).

ريختشيناسي

انفارکتها را میتوان براساس رنگشان (که مقدار خونریزی را نشان میدهد)، و وجود یا فقدان عفونت میکروبی، طبقه بندی نمود. بنابراین، انفارکتها ممکن است سرخ (خونریز) یا سفید (کمخون) باشند، و ممکن است سپتیک یا ساده باشند.

انفارکتهای سرخ (شکل ۱۷۸-۴) در حالتهای زیر رخ می دهند: (۱) درنتیجه انسدادهای سیاهرگی (مثلاً در پیچش تخمدان)؛ (۲) در بافتهای شل (ازقبیل ریه) که اجازه می دهند تا خون در منطقهٔ دچار انفارکت جمع شود؛ (۳) در بافتهایی که گردش خون دوگانه دارند (از قبیل ریه و رودهٔ باریک) که اجازه می دهد تا خون از مجرای رگی مسدود نشده به درون منطقهٔ نکروتیک جریان یابد (واضح است که این گونه خونرسانی برای نجات بافتهای ایسکمیک کافی نمی باشد)؛ (۴) در بافتهای که پیشتر به علت خروجی کند سیاهرگی محتقن بودهاند؛ (در نتیجهٔ جریان خروجی وریدی آهسته) و (۵) هنگامی که جریان مجدداً به محلی که پیشتر انسداد سرخرگی و نکروز در آن رخ داده بود، برقرار پیشتر انسداد سرخرگی و نکروز در آن رخ داده بود، برقرار شود (مثلاً پس از آنژیوپلاستی یک انسدد شریانی).

انفارکتهای سفید همراه با انسدادهای سرخرگی در اندامهای توپُر دارای جریان خون سرخرگی انتهایی (از قبیل قلب، طحال، و کلیه) که در آنها توپُر بودن بافت مقدار خونریزی را که می تواند از بسترهای مویرگی مجاور به

درون منطقهٔ نکروز ایسکمیک نشت نماید، محدود میسازد. (شکل ۴-۱۷ه) معمولاً همهٔ انفارکتها گوهای شکلاند، بهطوری که رگ مسدود شده در رأس بوده و محیط اندام مربوطه قاعدهٔ آن را تشکیل میدهد (شکل ۱۷-۴)؛ هنگامی که قاعده یک سطح سروزی است، اغلب یک اگزودای فیبرینی بر روی آن وجود دارد. حاشیههای طرفی ممکن فیبرینی بر روی آن وجود دارد. حاشیههای طرفی ممکن است. حاشیههای ناشی از انفارکتهای حاد معمولاً نامعلوم بوده و مختصری خونریزی دارند؛ با گذشت زمان، به دلیل برخونی ناشی از التهاب لبه باریکی ایجاد شده، و باعث مشخص تر شدن حاشیهها میشود.

انفارکتهای ناشی از انسداد شریانی در اعضایی که گردش خون دوگانه ندارند اغلب با گذشت زمان به صورت پیشروندهای کمرنگ تر میشوند و حاشیه مشخصی پیدا میکنند (شکل ۱۷B). بالعکس، در ریه و سایر اعضای اسفنجی انفارکتهای خونریزیدهنده رخ میدهند (شکل ۱۷۸-۴). گلبولهای قلرمزی که در انفارکتهای خونریزیدهنده به خارج تراوش شدهاند توسط ما کروفاژها فاگوسیتوز میشوند و آهن هم به هموسیدرین داخل سلولی تلبدیل میشود. مقادیر اندک سبب ایجاد تغییر رنگ محسوسی در بافت نمیشوند، اما خونریزی گسترده سبب ایجاد تغییر رنگ محسوسی در بافت نمیشوند، اما خونریزی گسترده سبب ایجاد ضایعهای سفت و قهوهای رنگ میشود.

مشخصهٔ بافت شناختی غالب انفارکتوسها نگروز انعقادی ایسگمیگ است (فصل ۱). یک پاسخ التهابی ظرف چند ساعت در امتداد حاشیههای انفارکت شروع به پیدایش می کند و معمولاً ظرف ۱ یا ۲ روز به خوبی مشخص می شود. سرانجام، پاسخ التهابی توسط یک پاسخ ترمیمی که در حاشیههای سالم مانده شروع می گردد، دنبال می شود. (فصل ۳) در بعضی بافتها، ممکن است مقداری بازسازی پارانشیمی در محیط، جایی که ساختار داربستی زمینهای دست خورده مانده است، رخ دهد. با این حال، اکثر انفارکتها در نهایت توسط بافت جوشگاهی جایگزین اکثر انفارکتها در نهایت توسط بافت جوشگاهی جایگزین می شوند (شکل ۱۸ - ۴). مغز استثنایی بر این تعمیمها است؛ آسیب ایسکمیک بافتی در دستگاه عصبی مرکزی منجر به نگروز میعانی (فصل ۲) می شود.

انسفارکتهای سیتیک میمکن است هینگامی که آمبولیزاسیون توسط قطعهای از یک رویانهٔ باکتریایی با منشأ دریچهٔ قلب رخ میدهد، یا هنگامی که میکروبها بر روی منطقهای از بافت نکروتیک افشانده میشوند، پدیدار شوند. در این موارد، انفارکت تبدیل به یک دمل (آبسه) میشود، که پاسخ التهابی همراه آن به همان نسبت بیشتر است و ترمیم، به وسیله ارگانیزاسیون و فیبروز صورت میگیرد (فصل ۳).

عوامل مؤثر بر ايجاد انفاركتوس

پیامدهای یک انسداد رگی می توانند از اثر ناچیز یا بدون اثر، تا مرگ یک بافت یا حتی مرگ شخص متغیر باشند. شاخصهای عمده اثر نهایی عبارتند از:

آناتومی منبع رگی. در دسترس بودن یا نبودن یک منبع خونی جایگزین مهم ترین عامل در تعیین این مطلب است که آیا انسداد یک رگ باعث آسیب خواهد شد یا خیر. مثلاً، از آنجایی که ریهها یک منبع خون دوگانهٔ سرخرگ ریوی و سرخرگ برونشی دارند، انسداد سرخرگچههای کوچک ریوی برونشی هم آسیب ببیند. به طور مشابه، کبد، با گردش خون بروانهٔ سرخرگ کبدی و سیاهرگ باب خود، نسبتاً در برابر انفارکتوس مقاوم است، همانگونه که دست و ساعد ـ به علت داشتن منبع سرخرگی دوگانه از طریق سرخرگهای علت داشتن منبع سرخرگی دوگانه از طریق سرخرگهای رادیال و اولنار ـ چنین هستند. برعکس، گردش خون کلیوی و طحالی به صورت سرخرگی انتهایی است، و انسداد این قبیل رگها عموماً باعث انفارکتوس می شود.



شعکل ۱۸-۴ یک انفارکت کهنهٔ کلیوی، که اکنون خود را به صورت یک جوشگاه بزرگ، و فیبروزی نشان میدهد.

- سرعت پیدایش انسداد. انسدادهایی که به آهستگی پدیدار می شوند کمتر احتمال دارد که باعث انفارکتوس شوند، زیرا زمانی برای پیدایش مسیرهای جایگزین جریان فراهم می سازند. مثلاً، آناستوموزهای کوچک بین سرخرگچهای، که در حالت طبیعی حداقل جریان کارکردی را دارند، سه سرخرگ کرونر اصلی قلب را با هم مرتبط می سازند. اگر یکی از کرونرها صرفاً به آهستگی مسدود شود (مثلاً توسط یک پلاک آترواسکلروتیک پیشرونده)، جریان درون این گردش خون جانبی ممکن است به قدر کافی افزایش یابد که جلوی انفارکتوس را بگیرد، حتی اگر سرخرگ کرونر اصلی سرانجام مسدود شود.
- آسیب پذیری بافت درگیر در برابر هیپوکسی. نورونها هنگامی که تنها به مدت ۳ تا ۴ دقیقه از منبع خون خود محروم شوند، دچار آسیب برگشتناپذیر میشوند. سلولهای میوکارد نیز، هرچند جان سخت تر از نورونها هستند، کاملاً حساس بوده و پس از تنها ۲۰ تا ۳۰ دقیقه ایسکمی می میمیرند. برعکس، فیبروبلاستهای درون میوکارد پس از چندین ساعت ایسکمی قابلیت زندهماندن خود را حفظ می کنند.

خلاصه

انفاركتوس

انفارکتها، مناطق نکروز ایسکمیک هستند که به دلیل انسداد منبع سرخرگی (معمولاً در اثر ترومبوز یا آمبولی) و با شیوع کمتر، انسداد جریان خروجی وریدی ایجاد میشوند.

	انواع اصلی و سه گانهٔ شوک	جدول ۳-۴
مكانيسمهاي اصلى بيماريزايي	تمونههای بالینی	نوع شوک
	انفار کتوس میوکارد	كارديوژنيك
نارسایی پمپ میوکارد، ناشی از آسیب داخلی میوکارد، فشار	پارگی بطن	
بيروني، يا انسداد مسير خروجي	أريتمى	
	تامپوناد قلبی	
	آمبولی ریوی	
انند استفراغ، اسهال، سوختگی، تروما)	خونريزى	هيپوولميک
	از دست دادن مایع (ما	
شديد	عفونتهای میکروبی	سپتیک
اتساع عروق محیطی و انباشته شدن خون؛ اسیب یا فعال	سپسیس گرم منفی	
كترىهاي گرم مثبت } شدن اندوتليوم؛ آسيب ناشي از لكوسيت؛ انعقاد منتشر داخل	سپتیسمی ناشی از با	
عروقي؛ فعال شدن أبشارهاي سيتوكيني	سپسیس قارچی	
درم شوک توکسیک)	ابرآنتی ژنها (مثلاً سن	

- انفارکتهایی که به دنبال انسداد وریدها یا در بافتهای اسنفجی روی میدهند بهطور معمول خونریزیدهنده (قرمز رنگ) هستند؛ اما آنهایی که در اثر انسداد شریانی در بافتهای متراکم رخ میدهند رنگپریده (سفید رنگ) میباشند.
- اینکه آیا انسداد عروقی سبب انفارکتوس بافتی شود به وجود منبع خونی کولترال، سرعت پیدایش انسداد، استعداد ذاتی بافت به آسیب ایسکمیک و اکسیژنرسانی خون بستگی دارد.

شوک

شوک وضعیتی است که به دلیل کاهش برون ده قلبی یا کاهش حجم مؤثر خون در گردش ایجاد شده، و باعث اختلال در خونرسانی بافتی شده، و در نهایت به هیپوکسی سلولی میانجامد. در ابتدا، آسیب سلولی برگشتپذیر است. به هر حال، شوک طول کشیده در نهایت منجر به آسیب غیر قابل برگشت بافتی می شود، و معمولاً کشنده است. شوک می تواند باعث پیچیده تر شدن وضعیت در خونریزی شدید، تروما یا سوختگیهای گسترده، انفارکتوس میوکارد آمبولی ریوی، و سپسیس میکروبی شود. علل شوک را می توان در سه گروه عمده طبقه بندی کرد (جدول ۳-۴):

- شوک کاردیو ژنیک ناشی از کاهش برون ده قلبی، در نتیجه نارسایی تلمبهٔ میوکاردی است. این نارسایی ممکن است از طریق آسیب میوکاردی (انفارکتوس)، آریتمیهای بطنی، فشار برونزاد (تامپوناد قلبی، فصل ۱۲)، یا انسداد مجرای خروجی (مثلاً آمبولی ریوی) ایجاد شود.
- شوک ناشی از کاهش حجم در نتیجهٔ کاهش برون ده قلبی
 ناشی از از دست رفتن حجم خون یا پلاسما رخ میدهد که
 ممکن است از طریق خونریزی، از دست رفتن مایع در اثر
 سوختگیهای شدید، یا ضربه ایجاد شود.
- سرک سپتیک در اثر عفونتهای میکروبی ایجاد شده، و با سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شدید (SIRS) همراهی دارد. علاوه بر میکروبها، تعدادی از آسیبها شامل سوختگی، تروما و/یا پانکراتیت نیز میتوانند محرک SIRS باشند. مکانیسم شایع بیماریزایی آن، شامل رهاسازی فراوان مدیاتورهای التهابی از سلولهای ایمنی ذاتی و فراوان مدیاتورهای التهابی از سلولهای ایمنی ذاتی و اکتسابی میباشد، که باعث اتساع عروقی، نشت عروقی، و تجمع خون در وریدها میشوند. این اختلالات قلبی عروقی منجر به کاهش خونرسانی بافتی، هیپوکسی سلولی و اختلالات متابولیک میشود، و این عوارض باعث اختلال عملکرد عضو شده، و در صورتی که شدید و مداوم باشند منجر به نارسایی ارگان، و مرگ میشود. بیماریزایی این منجر به نارسایی ارگان، و مرگ میشود. بیماریزایی این شوک بعداً به تفصیل شرح داده میشود.

¹⁻ tamponade

²⁻ severe systemic inflummatory response syndrome

³⁻ Venous bloodpooling

با فراوانی کمتر، شوک ممکن است در زمینهٔ یک حادثهٔ ناشی از ایجاد بیهوشی یا یک آسیب نخاعی رخ دهد (شوک نوروژنیک). شوک آنافیلاکتیک ، که توسط یک پاسخ افزایش حساسیت فراگیر با میانجیگری lgE شروع می شود، با گشادی عمومی رگی و افزایش نفوذپذیری رگی همراه است (فصل ۵).

بعصار مزاسي شبوك سيتبك

شوک سپتیک عامل ۲٪ از کل موارد بستریهای بیمارستانی در ایالات متحده است. ۵۰٪ این افراد، نیاز به درمـان در بخش مراقبتهای ویژه (ICU) دارند. میزان موارد مبتلا در ایالات متحده، بیش از ۷۵۰٬۰۰۰ مورد در سال بوده، و میزان بروز آن رو به افزایش است. دلیل این افزایش می تواند ارتقای کیفیت زندگی بیماران بسیار بد حال، افزایش جمعیت افراد دارای نقص ایمنی (به دلیل شیمی درمانی، سرکوب ایمنی، افزایش سن، یا ویروس HIV) و افزایش شیوع ارگانیسمهای مقاوم به چند دارو در بسیمارستانها باشد. علی رغم ارتقای مراقبتها، میزان مرگومير بين ۲۰٪ تا ۳۰٪ باقى مانده است.

شایع ترین محرک شوک سپتیک، عفونت با باکتریهای گرم مثبت، و بعد از آن باکتریهای گرم منفی و قارچها میباشند. بنابراین «شوک اندوتوکسیک» که معادل قدیمی مورد استفاده برای این شوک بود، دیگر مناسب به نظر نمی رسد.

توانایی میکروارگانیسمهای مختلف در ایجاد شوک سیتیک، با این فرض که بسیاری از اجزای میکرویی می توانند این پروسه را آغاز کنند، هم خوانی دارد. همان طور که در فصل ۳ اشاره شد، ماکروفاژها، نوتروفیلها، سلولهای دندریتیک، سلولهای اندوتلیال، و اجزای محلول سیستم ایمنی ذاتی (مثلاً کمپلمان) بسیاری اجزای مشتق از میکروارگانیسمها را شناسایی کرده و توسط آنها فعال می شوند. پس از فعال سازی، این عوامل و سلولها تعدادی از پاسخهای التهابی را آغاز میکنند که به صورت مجموعهای با هم واکنش میدهند. این اتفاقات به طریقی که هنوز کاملاً شناخته نشده، باعث بروز شوک سپتیک، و اختلال عملکرد چند عضو می شوند (شکل ۱۹-۴).

عواملی که به نظر می رسد نقشهای اصلی را در پاتوفیزیولوژی شوک سپتیک ایفا میکنند، شامل موارد زیر مى باشند:

 پاسخهای التهابی و ضد التهابی. در سپسیس، اجزای متنوعی از دیواره سلولی میکروبها به گیرندههای سلولهای ایمنی ذاتی متصل شده، و پاسخهای پیش التهابی را القا میکنند. به نظر می رسد که آغازگرهای التهاب در سپسیس، مسیرهای پیامرسانی هستند که پیش از گیرندههای شبه زنگ (TLRs) (فصل ۵) قرار دارند. TLRsاجزای مشتق از

میکروبها را که حاوی آلگوهای مولکولی همراه با عامل بیماریزا" (PAMPs) هستند، شناسایی میکنند؛ همچنین گیرندههای متصل به پروتئین G، پتپیدهای باکتریایی را شناسایی میکنند، و گیرندههای لکتین نوع C مثل دکتینها. سلول های ایمنی ذاتی هنگامی که فعال شوند، سیتوکینهای مختلف (شامل TNF، ۱-12 اFN-γ الله IL-12 ا و IL-18) و نيز واسطه هاى التهابي ديگرى مثل HMGB1 را تولید می کنند. نشانگرهای التهاب حاد مثل CRP و پروکلسی تونین^۶ نیز افزایش می یابند. پروکلسی تونین، یک نشانگر بالینی مفید برای شوک سپتیک میباشد. گونههای واکنشی اکسیژن و واسطههای لیپیدی مثل پروستاگلاندینها و عوامل فعالکننده پلاکتی ^۷(PAF) نیز تولید می شوند. این مولکولها، سلولهای اندوتلیال (و سایر انواع سلولها) را تحریک میکنند تا بیان مولکولهای چسبندگی را افزایش دهند؛ بهعلاوه، تولید سیتوکین و کموکینها را نیز تحریک میکنند. آبشار کمپلمان نیز توسط اجزای میکروبی فعال می شود. این فعال سازی هم به طور مستقيم، و هم با واسطه فعاليت پروتئوليتيك پلاسمين (فصل ۳) انجام شده، و باعث توليد آنافيلاتوكسينها (C3a)، C5a)، قطعات كموتاكتيك (C5a): و اپسونينها (C3b) مى شود؛ همه اين اتفاقات، به بروز وضعيت پيش التهابي منجر می شوند. به علاوه، اجزای میکروبی می توانند انعقاد را از طریق عامل XII به طور مستقیم و از طریق تغییر عملکرد اندوتليوم (كه جلوتر توضيح داده خواهد شد) بهطور غیرمستقیم، مهارکننده فعالسازی همزمان و گسترده ترومبين نيز مي تواند باعث گسترش بيشتر التهاب شود، و این کار را با تحریک گیرندههای فعال شده از طریق پروتئاز

شرايط بيش ـ التهابي أغاز شده توسط سيسيس، مكانيسمهاى تنظيم متقابل از نوع سركوب ايمني را تحریک کرده، که می تواند هم ایمنی ذاتی و هم اکتسابی را درگیر کند. در نتیجه، بیماران سیتیک ممکن است در روند بالینی بیماریشان، وضعیتی در نوسان بین بیش ـ التهابی و سرکوب ایمنی را تجربه کنند. مکانیسمهای سرکوب ایمنی شامل موارد زیر می باشد، تغییر سیتوکین ها از پیش التهابی

که روی سلول های التهایی هستند، انجام می دهد.





2- toll-like receptors

¹⁻ anaphylactics

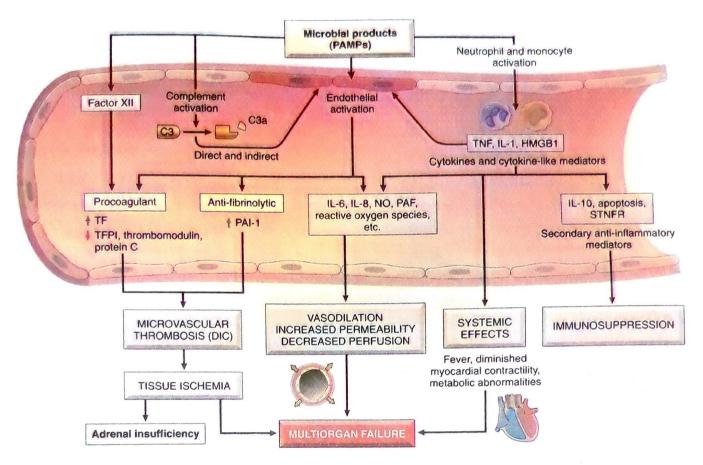
³⁻ pathogen-associated molecular patterns

⁴⁻ high-mobility group boxl protein

⁵⁻ C-reactive protein 6- procalcitonin

⁷⁻ platelet activating factor

⁸⁻ hyperinflammatory state



شکل ۱۹-۴ مسیرهای آسیبزایی اصلی در شوک سپتیک. محصولات میکروبی سلولهای اندوتلیال و عناصر سلولی و خونی سیستم ایمنی ذاتی را فعال کرده و آبشاری از وقایع را آغاز میکنند که سبب نارسایی چند ارگانی مرحله انتهایی می شود. برای جزئیات بیشتر به متن رجوع کنید: DIC انعقاد داخل عروقی منتشر؛ HMGB1 پروتئین جعبه گروه ۱ با تحرک بالا؛ NO، نیتریک اکسید؛ PAF فاکتور فعالکننده پلاکت؛ PAF مهارکننده فعالکنند، پلاکت؛ TFPI مهارکننده فعالکنند، بلاکت؛ TFPI فاکتور بافتی؛ TFPI کیرنده محلول فاکتور نکروزدهنده تـومور؛ TF فاکـتور بافتی؛ مهارکننده مسیر فاکتور بافتی.

(T_H^{-1}) به ضد التهاب (T_H^{-1}) (فصل ۵) تولید واسطههای ضد التهابی (مثل گیرندهٔ محلول TNF، آنتاگونیست گیرندهٔ I_H^{-1} ، و 10- I_H^{-1})، آپوپتوز لنفوسیتها، آثار سرکوبگر ایمنی ناشی از سلولهای آپوپتوتیک، و اتصال آنرژی سلولی. در بعضی از بیماران، مکانیسههای تنظیم متقابل، در پاسخهای التهابی و سرکوب ایمنی حاصل، از حد فراتر می روند.

فعال شدن و آسیب اندوتلیوم وضعیت پیش انعقادی و فعال شدن اندوتلیوم در اثر سپسیس، منجر به نشت عروقی گسترده و خیز بافتی می شود، که این موضوع آثار زیان باری هم روی رساندن مواد غذایی به سلولها، و هم روی دور کردن مواد زائد از آنها دارد. از آنجایی که ستیوکینهای التهابی باعث شل شدن اتصالات محکم بین سلولی می شوند، باعث نشت مواد از بین سلولها شده، و در نهایت سبب تجمع مایع خیز غنی از پروتئین در سراسر بدن

می شوند. این تغییرات، خون رسانی بافتی را مختل کرده، و تلاش برای حمایت بیمار با مایعات وریدی، می تواند این وضعیت را بدتر کند. اندوتلیوم فعال شده همچنین بیان NO و سایر واسطه های التهابی گشادکننده عروق (مثل C3a) و PAF و PAF) را افزایش می دهد، که ممکن است منجر به شل شدگی عضلات صاف عروقی و هیپوتانسیون شستمیک شود.

القای وضعیت پیش انعقادی اختلال در انعقاد کافی است تا عارضه وخیم انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) در بیش از نیمی از بیماران سپتیک، اتفاق بیفتد. سپسیس، بیان بسیاری از عوامل را تحریک کرده و در نهایت سبب تحریک انعقاد می شود. سیتوکینهای پیش التهابی تولید عامل بافتی را از مونوسیتها و احتمالاً سلولهای اندوتلیال، کاهش داده، و نیز باعث کاهش تولید عوامل ضد انعقادی داده، و نیز باعث کاهش تولید عوامل ضد انعقادی

اندوتلیومی [مثل مهارکننده مسیر عامل بافتی، ترومبومدولین و پروتئین C میشوند (شکل ۲-۱۹ را ببینید). همچنین، از طریق افزایش بیان مهارکننده فعالکننده پلاسمینوژن -۱، تجربه لخته را تعدیل میکنند (شکل ۲۰۹۰ را ببینید). نشت عروقی و خیز بافتی، جریان خون را در سطح عروق کوچک کاهش داده، باعث ایجاد ایستایی، و کاهش شستشوی عوامل انعقادی فعال میشوند. بهطور هماهنگ، این اتفاقات باعث فعال سازی سیستمیک ترومبین، و رسوب لختههای غنی از فیبرین در عروق ترومبین، و رسوب لختههای غنی از فیبرین در عروق کوچک (معمولاً در سراسر بدن) شده و در نهایت کورنرسانی بافتی را مختل میکنند. در انعقاد داخل عروقی خونرسانی بافتی را مختل میکنند. در انعقاد داخل عروقی منتشر کامل، مصرف عوامل انعقادی و پلاکتها به قدری زیاد است که بدن دچار کمبود این عوامل و در نتیجه بروز همزمان خونریزی میشود (فصل ۱۲).

• اختلالات متابوليك. بيماران سپتيك دچار مقاومت به انسولین و هایپرگلیسمی هستند. سیتوکینهایی نظیر TNF و 1-۱۱، هورمونهای ترشح شده در پاسخ به استرس (نظیر گــلوکاگــون، هــورمون رشــد و گــلوکوکورتیکوئیدها) و کاتکول آمینها همگی گلوکونئوژنز را تحریک میکنند. در همین حین سیتوکینهای پیش التهابی آزاد شدن انسولین را سرکوب میکنند و در عین حال مقاومت به انسولین را در عضله اسكلتي و ساير بافتها افزايش مي دهند. احتمالاً اين کار را با مختل کردن بیان سطحی GLUT4 که نوعی انتقال دهنده گلوکز است، انجام می دهند. هایپرگلیسمی فعالیت نوتروفیل ها را سرکوب می کند (و بدین ترتیب از فعالیت باکتری کش آنها می کاهد) و سبب افزایش بیان مولکولهای چسیندگی در سلولهای اندوتلیال میشود. با وجود اینکه در مراحل اولیه سپسیس افزایش شدید تولید گلوكوكورتيكوئيد رخ مىدهد، اما معمولاً به دنبال اين مرحله، افزایش نارسایی آدرنال و کمبود نسبی گلوکوکورتیکوئید رخ میدهد. اثر فوق میتواند ناشی از کاهش ظرفیت ساختی غدد آدرنال باشد و یا به دلیل نکروز حقیقی آدرنال در اثر انعقاد داخل عروقی منتشر (سندرم واترهاوس فردریشن ۱) (فصل ۲۰) رخ دهد. در نهایت، هیپوکسی سلولی و کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو، منجر به افزایش تولید لاکتات، و بروز اسیدوز لاکتیک می شود. اختلال عملكرد عضو. افت فشارخون سيستميك، خيز بافتي و ترومبوزها عروق کوچک همگی انتقال اکسیژن و مواد مغذی را به بافتها کاهش میدهند؛ که این بافتها به دلیل هیپوکسی توانایی استفاده مناسب از مقدار مواد مغذی در دسترسشان را نیز ندارند. آسیب میتوکندریایی ناشی از

استرس اکسیداتیو، استفاده از اکسیژن را مختل میکند. سطوح بالای سیتوکینها و واسطههای ثانویه قدرت انقباض میوکارد را کاهش میدهد و بدین ترتیب برون ده قلبی را کم مینماید. افزایش نفوذپذیری عروقی و آسیب اندوتلیال سبب بروز سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) میشود. در نهایت، عوامل فوق سبب ایجاد اختلال عملکرد چند عضوی به ویژه در کلیهها، کبد، ریهها و قلب و سرانجام مرگ میشوند.

شدت و نتیجهٔ نهایی شوک سپتیک، به میزان بیماریزایی و گسترش عفونت اولیه؛ وضعیت ایمنی میزبان؛ وجود بیماریهای همراه؛ و الگو و سطح تولید واسطهها، بستگی دارد. تعدد عوامل و پیچیدگی واکنشهایی که عامل سپسیساند نشان میدهد که چرا بیشتر تلاشها برای مداخله درمانی از طریق انتاگونیستهای واسطههای خاص، مؤثر نبودهاند، و حتی در بعضی موارد آثار زیانباری نیز داشتهاند. استاندارد درمان همچنان استفاده از آنتیبیوتیکها برای درمان عفونت زمینهای، و نیز تجویز مایعات وریدی، داروهای افزاینده فشار خون، و کسیژن کمکی میباشد، تا فشار خون را حفظ کرده و هیپوکسی بافتی را محدود کنیم. ذکر این نکته کفایت میکند که حتی در بهترین مراکز درمانی، شوک سپتیک هنوز یک چالش بالینی سرسخت به حساب می آید.

گروه دیگری از پروتئینهای ترشح شده باکتریایی به نام سوپرآنتی ژنها نیز سبب ایجاد سندرمی مشابه شوک سپتیک می شوند (مشلاً سندرم شوک توکسیک). سوپرآنتی ژنها فعال کنندههای پلی کلونال لنفوسیتهای T هستند که سلولهای T را القا می کنند تا سطوح بالایی از سیتوکینها را تولید نمایند. سطح بالای سیتوکینها سبب بروز تظاهرات متفاوتی از جمله راش منتشر تا اتساع عروق، افت فشارخون و مرگ می شوند.

مراحل شبوك

شوک نوعی اختلال پیشرونده است که در صورت عدم اصلاح مشکلات زمینهای منجر به مرگ می شود. مکانیسمهای دقیق مرگ در اثر سپسیس هنوز به طور کامل مشخص نیست. فارغ از افزایش آپوپتوز لنفوسیت و انتروسیتها، نکروز سلولی در سپسیس بسیار کم است. مرگ معمولاً به دنبال نارسایی اعضای مختلف رخ می دهد که اغلب نشانه ریخت شناسی خاصی را ظاهر

¹⁻ Waterhouse-Friderichsen syndrome

²⁻ acute respiratory distress syndrome

³⁻ superantigens

نمی کنند که علت اختلال عملکردشان را توضیح دهد. با این عال، در شوک هیپوولمیک و قلبی، مسیرهایی که منجر به از دست رفتن بیمار می شوند به خوبی شناخته شده اند. مگر در صورتی که آسیب ایجاد شده بزرگ و سریعاً کشنده باشد (به طور مثال در اثر پاره شدن آنوریسم آئورت)، شوک با طی ۳ مرحله (که البته تا حدودی ساختگی است) تکامل می یابد. این مراحل در شوک هیپوولمیک وضوح بیشتری دارند، اما در سایر اشکال شوک نیز متداول اند:

- یک مرحلهٔ غیرپیشروندهٔ اولیه که طی آن مکانیسمهای رفلکسی جبرانی فعال شده و خونرسانی اندامهای حیاتی حفظ می شود.
- یک مرحلهٔ پیشرونده که توسط کاهش خونرسانی بافتی و ظهور اختلالات بدتر شوندهٔ متابولیک و گردشی^۱ از جمله اسیدوز مشخص می شود.
- یک مرحلهٔ برگشتناپذیر که پس از آن که بدن متحمل چنان آسیب سلولی و بافتی شدیدی شد که حتی در صورت اصلاح نقایص همودینامیک نیز بقا امکانپذیر نباشد، به راه می افتد.

در مرحلهٔ اولیهٔ غیرپیشرونده شوک، مکانیسمهای عصبی - هورمونی مختلفی کمک میکنند تا برونده قلبی و فشار خون حفظ شود. اینها عبارتند از رفلکسهای گیرندهٔ فشاری آ، آزاد شدن کاتکول آمینها و هورمون ضدادراری، فعال شدن محور رنین ـ آنژیوتانسین، و تحریک فراگیر سمپاتیک. اثر خالص عبارت است از تاکیکاردی، انقباض رگهای محیطی، و حفظ مایع توسط کلیهها. مثلاً تنگشدن رگهای پوستی مسئول خنکی و رنگپریدگی مشخصهٔ پوست در شوک است (در نظر داشته باشید که شوک سپتیک میتواند در ابتدا اتساع عروقی ایجاد کند، درنتیجه بیمار ممکن است پوستی گرم و برافروخته ایجاد کند، درنتیجه بیمار ممکن است پوستی گرم و برافروخته داشته باشد). رگهای کرونر و مغزی کمتر نسبت به پاسخ سمپاتیک حساس هستند و به این ترتیب قطر، میزان جریان خون، و تحویل اکسیژن را به اندامهای حیاتی مربوطه در حد نسبتاً طبیعی حفظ مینمایند. بدین ترتیب خون از پوست به نسبتاً طبیعی حفظ مینمایند. بدین ترتیب خون از پوست به اعضای حیاتی نظیر قلب و مغز منتقل میشود.

اگر علل زمینهای اصلاح نشوند، شوک ممکن است رفته رفته وارد مرحلهٔ پیشرونده شود، که طی آن هیپوکسی گستردهٔ بافتی وجود دارد. در زمینهٔ کمبود مداوم اکسیژن، تنفس درون سلولی هوازی توسط گلیکولیز بیهوازی جایگزین می شود که با تولید بیش از حد اسید لاکتیک همراه است. اسیدوز لاکتیک متابولیک حاصله PH بافتی را پایین آورده و پاسخ رگگردان ^۴ را کند می سازد؛ سرخرگچه ها گشاد می شوند و خون شروع به جمع

شدن در بستر رگهای ریز میکند. تجمع محیطی نه تنها برون ده قلبی را بدتر میکند، بلکه سلولهای آندوتلیال را نیز در معرض خطر پیدایش آسیب ناشی از آنوکسی همراه با DIC معرض خطر پیدایش آسیب ناشی از آنوکسی همراه با میپوکسی گستردهٔ بافتی، متعاقب آن، قرار میدهد. همراه با هیپوکسی گستردهٔ بافتی، اندامهای حیاتی مبتلا شده و شروع به از کار افتادن میکنند.

در صورت عدم انجام مداخلات یا در موارد شدید، این فرآیند سرانجام وارد یک مرحلهٔ برگشتناپذیر می شود. آسیب گستردهٔ سلولی در نشت آنزیمهای لیزوزومی خود را نشان می دهد، که بیش از پیش حالت شوک را تشدید می کند. عملکرد انقباضی میوکارد وخیمتر می شود، که تا حدودی ناشی از سنتز اکسید نیتریک است. اگر ایسکمیک شدن روده به فلور میکروبی روده ای اجازهٔ ورود به گردش خون را بدهد، شوک باکترمیک ممکن است روی آن سوار شود. معمولاً در اثر آسیب باکترمیک کلیه، بیمار به سمت نارسایی کلیه پیش می رود (فصل ایسکمیک کلیه، بیمار به سمت نارسایی کلیه پیش می رود (فصل به طور تقریباً اجتناب ناپذیر به مرگ منتهی می شود.

ریختشناسی

تغييرات سلولي و بافتي القا شده توسط شوك اساساً همان تغییراتی هستند که مربوط به آسیب ناشی از هیپوکسی می باشند (فصل ۲)؛ و در اثر ترکیبی از افت خون رسانی و ترومبوز عروق كوچك ايجاد مىشوند. اگرچه اين تغييرات سلولی ممکن است در هر بافتی پدیدار شوند، با این حال در اكثر مواقع مغز، قلب، ريهها، كليهها، غدد فوقكليوي، و مجرای گوارشی آسیب میبینند. ترومبوزهای فیبرین در هر بافتی قابل رویت هستند، اما غالباً در گلومرولهای کلیوی ديده مىشوند. كاهش ليپيد سلول كورتيكال آدرنال مشايه آنچه در تمام اشکال استرس رخ می دهد می باشد و نشان دهنده افزایش استفاده از لیبیدهای ذخیره شده جهت ساخت استروئید است. با وجود این که ریهها در مقابل آسیب هیپوکسیک در شوک هیپوولمیک ناشی از خونریزی مقاوم هستند، اما سپسیس یا تروما میتوانند آسیب منتشر آلوئولی را بدتر کنند (فصل ۱۳) و سبب بروز آنچه ریه تحت شوک نامیده می شود گردند. به استثنای آسیب نورونی و کاردیومیوسیتها، در صورتی که بیمار زنده بماند بافتهای درگیر شده به طور کامل بهبود می ابند.

1 - circulatory

3- baroreceptor

²⁻ neurohumoral

⁴⁻ vasomotor

⁶⁻ bacteremic

⁵⁻ flora

مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

Akhter S: Fat embolism, Anesthestol Clin 27:333, 2009. [Recent overclew of the pathogenesis and clinical issues in fat embolism syndrome.]

Alberelli MA, De Candia E: Functional role of protease activated receptors in vascular biology, Vascul Pharmacol 62:72-81, 2014. [An exhaustive receive of the role played by FARs in hemostasis.]

Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock, N Engl | Med 840:2013. [An excellent review of clinical features, pathogenesis, and outcome of septic shock.]

Benson MD: Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism, Clin Dev Immunol doi:10.1155/2012/946576: 2012. [Discussion of the pathophysiology of amniotic fluid embolism.]

Cawcutt KA, Peters SG: Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management, Mayo Clin Proc 89:1572, 2014. [A brief clinical review of sepsis.]

Chapman JC, Hallar KA: Effortholysis and the control of blood coagulation. Blood Rev 29:17, 2015. [An updated discussion of fibrinolysis and its role in the regulation of coagulation.]

Chaturvedi S, McCrae KR: Recent advances in the antiphospholipid antibody syndrome, Curr Opin Hematol 21:371, 2014. [A discussion of the pethophysiology of this important and complex entity.]

Coleman DM, Obi A, Henke PK: Update in venous thromboembolism: pathophysiology, diagnosis, and treatment for surgical patients, Curr Probl Surg 52:233, 2015. [An exhaustive review of this common chinical condition.]

Ellery PF., Adams MJ: Tissue factor pathway inhibitor: then and now, Semn Thromb Hemost 40:881, 2014. [Advances in understanding the role of tissue factor in congulation.]

Esmon CT, Esmon N1: The link between vascular features and thrombosis, Annu Rev Physiol 2011. [An excellent review of the interactions of endothelium, blood flom, and hemostasis/thrombosis.]

Creinacher A: Heparin induced thrombocytopenia, N Engl J Med 373:3, 2015. [A nice reciew on this common and enignatic condition.]

Osinbowale O, Ali L, Chi YW: Venous thromboembolism: a clinical review, Postgrad Med 122:54, 2010. [Good review at a medical student/house officer level.]

Rao LVM, Esom CT, Pendurthi UR: Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor, Blood 124:1553, 2014. [A discussion of this novel receptor in limiting coagulation.]

Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al: In vivo roles of factor XII, Blood 120:4296–4303, 2012. [A review summarizing new insights into the still-uncertain in vivo functions of factor XII in thrombosis and vascular biology.]

Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al: New fundamentals in hemostasis, Physiol Rev 93:327, 2013. [An update in several issues in hemostasis.]

خصوصيات باليني

تظاهرات بالینی شوک به عامل زمینهای آن بستگی دارد. بیماران در شوک هیپوولمیک و قلبی دچار افت فشارخون، نبض ضعیف و تنده تاکی پنه و پوست سرد مرطوب و سیانوتیک می شوند. همانطور که تاکنون متوجه شدهایم به دلیل اتساع عروقی محیطی، پوست ممکن است در شوک سپتیک گرم و گر گرفته باشد. عامل تهدیدکننده اصلی حیات، واقعه زمینهای اولیه (بهطور مثال انفارکتوس میوکارد، خونریزی شدید، عفونت باکتریایی) است. با این حال، تغییرات قلبی، مغزی و ریوی به سرعت وضعیت را تشدید میکنند. در صورتی که بیماران دوره اولیه را طی کنند، بدترشدن عملکرد کلیوی سبب بروز مرحلهای می شود که در آن الیگوری پیشرونده، اسیدوز و اختلالات الکترولیتی غالب است. پیش آگهی برحسب منشأ شوک و مدت آن متغیر است. بدین نحو، بیش از ۹۰٪ بیماران جوانی که از سایر جهات سالماند و دچار شوک ناشی از کاهش حجم میباشند، با درمان مناسب زنده میمانند، در حالی که شوک سپتیک یا قلبی با نتایج بسیار وخیمتری (حتی علیرغم بهترین مراقبتهای پزشکی) همراهاند.

خلاصه



- شوک سبب کاهش خونرسانی سیستمیک میشود که
 به علت کاهش برونده قلب و/یا کاهش حجم مؤثر
 خون در گردش است.
- انواع اصلی شوک عبارتند از قلبی (به طور مثال انفارکتوس میوکارد) هیپوولمیک (به علت از دست دادن خون) و سپتیک (مثلاً در عفونتها).
- شوک از هر نوعی که باشد، در صورت عدم اصلاح، سبب آسیب درازمدت هیپوکسیک بافتی میشود.
- موک سپتیک به دلیل پاسخ میزبان به عفونتهای با کتریایی یا قارچی روی میدهد. مشخصه این نوع شوک فعال شدن سلول اندوتلیال، اتساع عروقی، خیز، انعقاد داخل عروقی منتشر و اختلالات متابولیک است.



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

كانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب





بیماریهای دستگاه ایمنی

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

رئوس مطالب فصل

خارجسلولي، ۱۹۵

ایمنی، ۱۹۸

کاهش پاسخ ایمنی و خاطرهٔ ایمنی، ۱۹۷

بیمار<mark>یها</mark>ی افزایش حساسیتی:

مکا<mark>نیسم</mark>های آسیب با واسطه

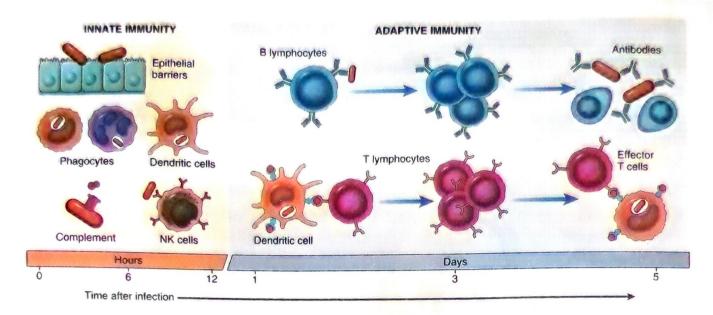
پاسخهای طبیعی ایمنی، ۱۸۱
ایمنی ذاتی، ۱۸۳
ایمنی اکتسابی، ۱۸۳
ایمنی اکتسابی، ۱۸۳
سلولها و بافتهای سیستم ایمنی، ۱۸۳
سلولهای عرضه کننده آنتیژن، ۱۹۰
بافتهای لنفوئید، ۱۹۱
مروری بر فعال شدن لنفوسیتها و
بهدام انداختن و نمایش آنتیژنها، ۱۹۳
ایمنی سلولی: فعال شدن لنفوسیتهای
درونسلولی، ۱۹۳
مروزی، ۱۹۳
مروزی، ۱۹۳
مروزی، ۱۹۳

علل بیماری های افزایش حساسیتی، ۱۹۸ انواع بیماریهای افزایش حساسیتی، ۱۹۹ $Y \cdot \cdot (I \in I)$ افزایش حساسیت فوری افزایش حساسیت وابسته به آنتی بادی (افزایش حساسیت نوع II)، ۲۰۴ افزایش حساسیت با میانجی گری کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)، ۲۰۹ بیماریهای با و اسطه سلول T (افزایش حساسيت نوع ۱۷، ۹، ۹ بیماریهای خودایمنی، ۲۱۲ تحمل ايمونولوژيک، ۲۱۲ مكانيسمهاي خود ايمني: اصول كلي، ٢١٥ لوپوس اریتماتوی سیستمیک، ۲۱۹ آرتریت روماتوثید، ۲۳۰ سندرم شوگرن، ۲۳۰ اسکلروزمنتشر (اسکلرودرمی)، ۲۳۲ ميوپاتيهاي التهابي، ۲۳۵ بیماری مختلط بافت همبند، ۲۳۵ پلی آرتریت ندوزا و سایر و اسکولیتها، ۴۳۶ بیماری مرتبط با 1gG4 ۲۳۳

رد پیوند، ۲۳۶ شناسایی ایمنی و رد پیوند آلوگرافت، ۲۳۲ پیوند سلولهای بنیادی خونساز، ۲۴۲ سندرمهای نقص ایمنی، ۲٤۳ نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)، ۲۴۴ نقایص ایمنی ذاتی، ۲۴۸ نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)، ۲۵۰ سندرم کمبود ا<mark>کتسابی ایمنی، ۲۵۰</mark> همه گیرشناسی، ۱۵۲ ویژگی های ۱۱۱۷ ۲۵۲ نحوه بیماریزایی عفونت HIV و YOY AIDS تاریخچه و دورهٔ طبیعی عفونت YON HIV ویژگیهای بالینی AIDS ۲۵۹ آميلوئيدوز، ۲۶۳ روند بیماریزایی تجمع آمیلوئید، ۲۹۳ طبقه بندی آمیلوئیدوز و مکانسیمهای تشكيل آن، ۱۳۴

ایمنی به مقاومت علیه عفونتها گفته می شود و سیستم ایمنی مجموعه سلولها و مولکولهایی است که مسئول دفاع علیه میکروبهای بیماریزای محیط هستند. نقایص سیستم ایمنی، افراد را مستعد ابتلا به عفونتها کرده، و عامل بیماریهای نقص ایمنی نیز می باشد. اما خود سیستم ایمنی نیز قادر به ایجاد آسیب بافتی و بیماری می باشد، که به عنوان اختلالات افزایش حساسیت شناخته می شوند.

این فصل، به توضیح بیماریهای ناشی از ایمنی خیلی ضعیف، یا فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی اختصاص دارد. همچنین در مورد آمیوئیدوز نیز توضیح خواهیم داد.آمیوئیدوز بیماری است که به دلیل رسوب پروتئینهای غیر طبیعی (که معمولاً از قطعات آنتیبادیها یا در اثر اختلالات التهابی مزمن تولید شدهاند) در بافتهای مختلف، به وجود می آید. در ابتدا، برخی خصوصیات مهم پاسخهای ایمنی طبیعی را توضیح برخی خصوصیات مهم پاسخهای ایمنی طبیعی را توضیح



شبكل ۱-۵ مكانيسم هاى اصلى ايمنى ذاتى و اكتسابي. NK، سلول كشنده طبيعي.

میدهیم، تا سنگ بنایی باشد برای مهم اختلالاتی که منجر به بروز بیماریهای ایمنی میشوند.

پاسخهای طبیعی ایمنی

ایمنی علیه میکروبها شامل دو دسته واکنش است (شکل ۱-۵). ایمنی ذاتی (که ایمنی طبیعی یا مادرزادی نیز نامیده میشود) توسط سلولها و پروتئینهایی که همیشه حاضر بوده و آماده جنگ علیه میکروبها میباشند به وجود می آید. این عناصر بالافاصله در پاسخ به عفونت در محل حاضر بوده و آماده جنگ علیه میکروبها میباشند به وجود می آید. این عناصر بالافاصله در پاسخ به عفونت در محل حاضر می شوند. بعضی از بلافاصله در پاکسازی سلولها و بافتهای آسیبدیده نیز نقش دارند. یکی از واکنشهای اصلی در ایمنی ذاتی، التهاب است (فصل ۳).

بسیاری از میکروبهای بیماریزا، از سد ایمنی ذاتی عبور میکنند و مقاومت علیه این عفونتها نیازمند مکانیسمهای قوی تر ایمنی سازشگر (که ایمنی اکتسابی یا اختصاصی هم نامیده می شود) است. ایمنی سازشگر غالباً خاموش است و در برابر حضور میکروبهای عفونتزا از طریق فعال شدن، گسترش و ایجاد مکانیسمهای قوی برای خنثی کردن و حذف کردن آنها پاسخ می دهد. به طور کلی اصطلاحات دستگاه ایمنی و پاسخ ایمنی به ایمنی اشاره دارد.

ایمنی ذاتی

اجزای اصلی ایمنی ذاتی، شامل موارد زیر میباشد: سدهای اپی تلیال که مانع ورود میکروبها میشوند، سلولهای فاگوسیت (عمدتاً نوتروفیلها و ماکروفاژها)، سلولهای دندریتیک (DCs)، و سایر سلولهای کشنده طبیعی (NK) و سایر سلولهای لنفوئید ایمنی ذاتی، و بسیاری از پروتئینهای پلاسمایی شامل پروتئینهای سیستم کمپلمان. بعداً در همین فصل راجع به سلولهای مختلف آن صحبت خواهیم کرد؛ سیستم کپلمان هم در فصل ۳ شرح داده شد.

فاگوسیتها، سلولهای دندریتیک و بسیاری سلولهای دیگر مثل سلولهای ای تلیال، گیرندههایی دارند که حضور عوامل عفونی و مواد آزاد شده از سلولهای مرده را حس میکنند. ساختارهای میکروبی که توسط این گیرندهها شناسایی میشوند، الگوهای مولکولی همراه عوامل بیماری زا⁷ نام دارند. این مولکولها در میان میکروبهای همنوع، مشترکاند، و برای بقا و عفونتزایی میکروبها ضروری اند (بنابراین، میکروبها نمی توانند با ایجاد جهش در این مولکولها، از شناسایی شدن توسط ایمنی ذاتی فرار کنند). موادی که از سلولهای آسیب بنام دارند. گیرندههای میشوند، الگوهای مولکولها را شناسایی میکنند، گیرندههای سلولی که این مولکولها را شناسایی میکنند، گیرندههای شناسایی الگوبی نام دارند. گیرندههای شناسایی الگوبی نام دارند. تخمین زده میشود که ایمنی ذاتی از

^{1 -} dendritic cells 2 - natural killer

³⁻ pathogen-associated molecular patterns

⁴⁻ damage-associated molecular patterns

حـنود ۱۰۰ گیرنده مـتغاوت، بـرای شـناسایی ۱۰۰۰ الگـوی مواکولی استفاده می کند.

گیرنده های ایمنی زاتی

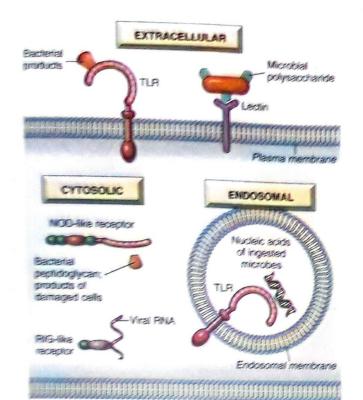
گیرندههای شناسایی الگویی در تمام اجزای سلولی که ممکن است عوامل بیماریزا در آنها باشند، قرار گرفتهاند: گیرندههای غشای پلاسمایی عوامل بیماریزای خارج سلولی را گیرندههای اندوزومی میکروبهای بلعیده شده را، و گیرندههای سیتوسلی، میکروبهای درون سیتوپلاسم را شناسایی میکنند (شکل ۲-۵). انواع مختلفی از این گیرندهها شناسایی شدهاند.

گیرندههای شبهزنگ

از میان گیرندههای شناسایی الگو، گیرندههای شه زنگ (TLRs) شناخته شده تراند. در بستانداران، ۱۰ نوع TLRs وجود دارد که طیف گستردهای از مولکولهای میکرویی را شناسایی میکنند. TLRs موجود در غشای پلاسمایی: محصولات باکتریایی مثل لیپوپلی ساکاریدها (LPS) را شناسایی میکنند، و RNA اندوزومی، RNA و RNAهای باکتریایی و ویروسی را شناسایی میکند (شکل ۲-۵) شناسایی میکروبها از طریق این گیرندهها عوامل رونویسی، تولید عوامل رونویسی، تولید بسیاری پروتئینهای ترشحی و غشایی (شامل: واسطههای بسیاری پروتئینهای ضد ویروسی (اینترفرونها)، پروتئینهای التهایی، سیتوکینهای ضد ویروسی (اینترفرونها)، پروتئینهای القاکتنده قعالیت لنفوسیتها) و حتی باسخهای قوی تر ایمنی اکتسایی را فعال می کنند.

گیرندههای شبه WOD. و اینفلامازوم ٔ

گرنده های شبه NOD (NLRs)؛ گیرنده های سیتوسلی هستند که به خاطر اجزای تشکیل دهنده شان (1-NOD و NOD-2) به این نام خوانده می شوند. این گیرنده ها، طیف وسیعی از شرایط را شناسایی می کنند، شامل: تولیدات سلول های نکروتیک (مثلاً از دیت دادن پتاسیم)، و برخی محصولات الکترولیتی (مثلاً از چطور این گروه گیرنده ها، چنین طیف وسیعی از نشانه های خطر یا آسیب را شناسایی می کنند، شناخته شده نیست، بسیاری از بغلاماز رم پیام رسانی می کنند، اینفلازوم، آنزیمی (کاسپاز ۱۰۳) ایغلاماز رم پیام رسانی می کنند، اینفلازوم، آنزیمی (کاسپاز ۱۰۳) ایغلاماز رم پیام رسانی می کنند، اینفلازوم، آنزیمی (کاسپاز ۱۰۳) را فعال می کنند، تا فرم پیش ساز سیتوکینِ اینترلوکین ۱۰ (۱۰-۱۱) را شکسته، و فرم فعال زیستی آن را تولید کند (شکل ۱۳-۵) همان طور که در فصل ۱۳ توضیح داده شد، ۱-۱۱ یک واسطه همان طور که در فصل ۱۳ توضیح داده شد، ۱-۱۱ یک واسطه التهایی است که لکوسیت ها را فرا خوانده، و باعث القای تب می شود. جهش های ایجاد کننده عملکرد در یکی از NLRها



.. ..

شنگل ۳-۵ گیرنده های سلولی مربوط به میکروب ها و محصولات آسیب سلولی. قاگوسیت ها، سلول های دنداریتیکه، و بسیاری اسواع سلول های دنداریتیکه، و بسیاری اسواع حضور میکروب ها و سلول های مرده را شناسایی میکنند گیرنده های میکنند گیرنده های میکنند گیرنده های شبه زنگ (TLRs) موجود در بخش های مختلف سلول نیز سئل سایر گیرنده های سیتوپلاسمی و غشای بسلاسمایی، محصولات گوره های مختلفی از میکروب ها را شناسایی میکنند گروه های عمده گیرنده های ایمنی فاتی شامل موارد زیر می باشند: دیلاتی گیرنده های شبه محصولات موجود در سیتوسل (NLRs) گیرنده های لخین نوع ۵۰ گیرنده های شبه موجود در سیتوسل (RNA ویروسی ایک به خاطر شخص کشف کننده آساک ایم کارگیرنده های شبه محلی شبه مختلفی شبه محلی میتوسلی RNA ویروسی ایک به خاطر شخص کشف کننده آسیکانادی شده ای میتوسلی RNA در میانده ایم کیرنده های سیتوسلی RNA در میتوسلی میتوسلی میتوسلی RNA در میتوسلی میتوسلی RNA در میتوسلی میتوسلی میتوسلی در میتوسلی د

منجر به بروز سندرمهای تبهای دورهای به نام سندر مهای خود انهایی شهرود، که به درمان با آنتاگونیستهای آ- الله به خوبی پاسخ می دهد مسیر اینفلامازوم -NLR، هم چنین می تواند در ایجاد تعدادی از بیماریهای مزمن همراه با التهاب نقش داشته باشد. به عنوان مثال، شناسایی کریستالهای اورات توسط گروهی از NLRها، مسئول ایجاد التهاب در نقرس است. این گیرندهها می تواند کریستالهای کلسترول و لیپیدها را که به طور غیر طبیعی و با مقادیر زیادی در باقتها رسوب می کنند

i. Toll-like receptors

²⁻ inflammasume

dampane 4- interleukin -1

autoinflammatory syndrome

شناسایی کنند؛ التهاب حاصل، ممکن است منجر به دیابت تیپ ۱۱ همراه با چاقی، و به تبع آن، آترواسکلروز شود.

ساير گيرنده هاي محصولات ميكروبي

گیرنده های لکتین نوع CLRs) C) که بر روی غشای پلاسمایی، ماکروماژها و سلولهای دنـدریتیک (DCs) بیان میشوند، گلیکانهای قارچی را شناسایی کرده، و واکنشهای التهابی علیه قارچها را برمیانگیزد. بسیاری گیرندههای سیتوسلی، اسیدهای نوکلئیک ویروسهایی را شناسایی میکنند که در سیتوپلاسم سلولهای الوده همانند سازی کرده، و تولید سیتوکینهای ضد ویروسی را تحریک میکنند. گیرندههای متصل به پروتئین G که بر روی نوتروفیلها، ماکروفاژها، و بسیاری دیگر از انواع لکوسیتها حضور دارند، پپتیدهای کوچک باکتریایی را که حاوی بنیان N- فرمیل متیونین می باشند، شناسایی می کنند. از آنجایی که بسیاری از پروتئینهای باکتریایی، و برخی پروتئینهای پستانداران (فقط آنهایی که در میتوکندری ساخته میشوند)، توسط N- فرمیل متیونین آغاز می شوند، این گیرنده قابلیت شناسایی پروتئینهای باکتریایی، و تحریک پاسخهای کموتاکتیک ارا به نوتروفیلها می دهد. گیرندههای مانوز، قندهای باکتریایی (که معمولاً بر خلاف گلیکویروتئینهای یستانداران، حاوی بنیانهای انتهایی مانوز هستند) را شناسایی كرده، و فاگوسيتوز ميكروبها را القا ميكنند. به علاوه، دو خانواده از گیرندههای سیتوسلی به نام RIG-1 و حسگرهای DNA سیتوسلی نیز، به ترتیب RNA و DNAهای میکروبی را شناسایی میکنند.

واكنش هاى ايمنى زاتى

سیستم ایمنی ذاتی از طریق دو واکنش اصلی که در زیر شرح داده میشوند، باعث دفاع از بدن فرد میشود:

- التهاب. سیتوکینها، و مشتقات فعال شدن کمپلمان، مانند سایر واسطهها، در واکنشهای ایمنی ذاتی تولید شده، و باعث القای اجزای عروقی و سلولی التهاب میشوند. لکوسیتهای فراخوانی شده، عوامل بیماریزا را از بین برده، و سلولهای آسیب دیده را هضم کرده و از بین میبرند.این واکنش، در فصل ۳ شرح داده شده است.
- دفاع ضدویروسی. اینترفرونهای تیپ I که در پاسخ به ویروسها تولید می شوند، بر روی سلولهای مبتلا و غیر مبتلا اثر کرده، و آنزیمهایی را فعال می کنند که نوکلئیک اسید ویروسی را تخریب می کنند و مانع همانندسازی ویروس می شوند.

علاوه بر این عملکردهای دفاعی، سیستم ایمنی ذاتی پیامهایی تولید میکند که سیستم ایمنی اکتسابی را (که قوی تر است) فعال میکنند. بعضی از این پیامها بعداً شرح داده می شوند.

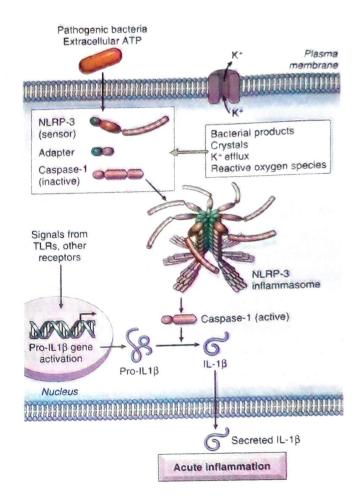
ايمنى اكتسابي

سیستم ایمنی اکتسابی از لنفوسیتها و محصولات آنها (شامل آنتیبادیها) تشکیل شده است. بر خلاف سیستم ایمنی ذاتی که قابلیتهای محدودی دارد، سیستم ایمنی اکتسابی میتواند طیف وسیعی از مواد بیگانه را شناسایی کند.

دو نوع ایمنی اکتسابی وجود دارد: ایمنی هومورال که توسط پروتئینهای محلول به نام آنتیبادیها ایجاد میشود؛ آنتیبادیها را لنفوسیتهای B (که سلولهای B هم نامیده میشوند) تولید میکنند و ایمنی با واسطه سلول (یا سلولی) که توسط لنفوسیتهای T (که سلولهای T نیز نامیده میشوند، ایجاد میشود. آنتیبادیها علیه عوامل بیماریزای خارج سلولی که در خون، سطوح مخاطی، و بافتها حضور دارند، ایمنی ایجاد میکنند. اهمیت لنفوسیتهای T در دفاع علیه میکروبهای درون سلولی است. آنها یا مستقیماً سلولهای آلوده را میکشند (این کار را لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک انجام میدهند)، یا از طریق تولید واسطههای پروتئین محلول به نام سیتوکینها (که توسط سلولهای T کمکی تولید میشوند)، فاگوسیتها را فعال میکنند تا میکروبهای بلعیده شده را هضم کنند. در اینجا، ما به توضیح دربارهٔ خصوصیات و اعمال اصلی سلولهای سیستم ایمنی می درازیم.

سلولها و بافتهای سیستم ایمنی

سلولهای سیستم ایمنی شامل موارد زیر میباشند: لنفوسیتها، که اغلب گیرندههای اختصاصی برای آنتیژنها دارند، و پاسخهای ایمن اکتسابی را ایجاد میکنند؛ APCs تخصص یافته، که آنتیژنها را گرفته، و به لنفوسیتها ارائه میکنند؛ و بسیاری سلولهای مؤثر دیگر، که کار آنها محدود کردن و ریشه کنی میکروبها و سایر آنتیژنها میباشد. برخی ویژگیهای مهم سیستم ایمنی عبارتند از: بیان طیف بسیار گسترده و اختصاصی از گیرندههای آنتیژنی بر سطوح سلولهای B و T و تخصصی شدن سلولها که به آنها امکان انجام کارهای مختلف را میدهد با وجود مکانیسههای کنترل دقیق، که اجازه میدهد پاسخهای مفید در جای مورد نیاز بروز کنند، و جلوی پاسخهای بالقوه آسیبرسان را میگیرد.



شعکل ۳-۵ اینفلمازوم. اینفلمازوم، یک مجموعه پروتئینی است که محصول سلولهای مرده و برخی میکروبها را شناسایی کرده، و ترشح IL-۱ فعال را تحریک میکند. این مجموعه شامل موارد زیر میباشد: نسخههای متعدد از یک پروتئین حسگر (پروتئین غنی از لوسین، به نام (NLRP3)، یک وفق دهنده ۱، و آنزیم کاسپاز -۱که از شکل غیرفعال، به شکل فعال درآمده یا همان طور که نشان داده شده، ساختار اینفلمازوم شکل ساده شدهٔ ساختارهای کریستالی شناخته شده است. تشکیل مجموعه اینفلمازوم توسط نوعی مکانیسم گسترش شبه پریونی آ ادامه می یابد. در این فرآیند، یک پروتئین که فعال شده و تغییر کرده، تغییرات ساختاری را در سایر پروتئینهای هم نوع خودش القا می کند. نتیجه ساختاری را در سایر پروتئینهای تعداد زیادی پروتئین هم نوع است، کمه باندلهای شبه فیلامانی از وفق دهنده ها و آنزیمها را می سازند.

لنفوسيتها

لنفوسیتها، در گردش خون و اعضای لنفوئید گوناگون حضور دارند. اگر چه همه لنفوسیتها از لحاظ شکل به یکدیگر شبیهاند، ولی جمعیتهای لنفوسیتی متعدد و مشخص از نظر عملکرد و فنوتیپ موجود میباشند (شکیل 4 –۵). لنفوسیتها، از پیش سازهایی که در اندامهای لنفوئید زایا (اولیه) حضور دارند، به وجود می آیند. لنفوسیتهای T در تیموس، و لنفوسیتهای B مغز

استخوان بالغ می شوند. هر یک از لنفوسیتهای T یا B گیرندهای برای یک آنتی ژن منفرد دارند و جمعیت کلی لنفوسیتها (که ۱۰۱۲ عدد در انسان است) قادر به شناسایی لنفوسیتها (که ۱۰۱۲ عدد در انسان است. این توانایی عظیم شناسایی آنتی ژن، به واسطه بازآرایی سوماتیک ژنهای گیرنده آنتی ژن در هنگام بلوغ لنفوسیتی، و تنوع آنها در هنگام اتصال قطعات ژنی برای تشکیل گیرندههای آنتی ژنی است. گیرندههای آنتی ژنی در لنفوسیتها، بازآرایی و بیان می شوند، اما در دیگر سلولها این آنتی ژنی نشانگر قابل اعتمادی برای تشخیص این سلولها این آنتی ژنی نشانگر قابل اعتمادی برای تشخیص این سلولها شده در سلولهای ق آنتی بان ها دارند، در حالی که این شده در سلولهای B آنتی بادی نام دارند، در حالی که این سلولهای گیرندهها در سلولهای T آنتی بادی نام دارند، در حالی که این سلولهای B و T بالغ را در بین اعضای لنفوتیدی محیطی سلولهای در گردش اند (ادن اعضا شامل: گردهای لنفاوی، طحال،

سلولهای B و T بالغ را در بین اعضای لنفوتیدی محیطی اثانویه) در گردشاند (این اعضا شامل: گرههای لنفاوی، طحال، و بافتهای مخاطی میباشند) و در این ارگانها مستقر میشوند. در آنجا به لنفوسیتهایی که گیرندههای آن آنتیژنها را دارند متصل شده، و گروههایی آنها را فعال میکنند؛ به این فرآیند، انتخاب گروهی گفته میشود. تمام لنفوسیتهای بالغ، در طول زندگیشان وارد فازهای مختلفی میشوند. - لنفوسیتهای باکم گیرنده آنتیژنی دارند، ولی هنوز به هیچ آنتیژنی پاسخ ندادهاند و عملکردی ندارند؛ لنفوسیتهای مؤثر توسط فعال سازی لنفوسیتی القا شده، و اعمالی را برای ریشه کنی میکروبها انجام میدهند؛ و لنفوسیتهای خاطره که در فعال سازی تولید شدهاند، در حالت غیرفعال باقی میمانند (حتی زمانی که آنتیژن به سرعت ریشه کن شد)، و در برابر مواجهه بعدی با آن آنتیژن، به سرعت پاسخ میدهند.

لنفوسيت هاي T

لنفوسیتهای T یا مشتق از تیموس سلولهایی اجرایی ایمنی سلولی هستند و به سلولهای B برای تولید آنتیبادی علیه آنتیژنها، کمک میکنند. سلولهای ۲۰ - ۶۰٪ لنفوسیتهای موجود در گردش خون محیطی را تشکیل میدهند و اصلی ترین جمعیت لنفوسیتی موجود در صفحات اطراف شریانچهای طحال و نواحی بین فولیکولی غدد لنفاوی به شمار میروند. سلولهای T، آنتیژنهای آزاد یا در گردش را تشخیص نمیدهند. در عوض، اکثر (بیش از ۹۵٪) سلولهای T، تنها قطعات پروتئینی

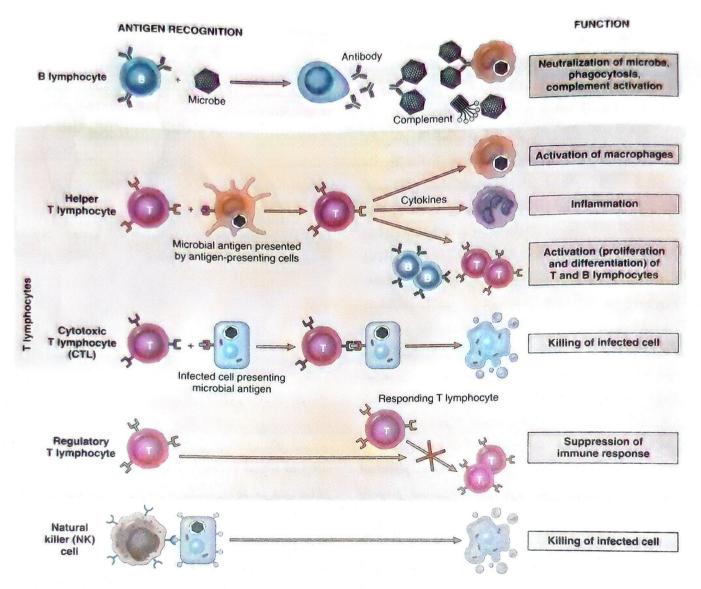
²⁻ prion-like

⁴⁻ effector

¹⁻adapter 3- naive

^{5 11.01}

⁵⁻ memory



شیکل ۴-۵ گروههای اصلی لنفوسیتها و عملکرد آنها. لنفوسیتهای B و T، سلولهای ایمنی اکتسابی هستند، و سلولهای کشنده طبیعی (NK)، سلولهای ایمنی ذاتی میباشند. انواع مختلف دیگر از لنفوسیتها نیز شناسایی شدهاند، شامل سلولهای NK-T و «سلولهای لنفوئیدی ذاتی» سلولهای ۱یک (۱LCs) عملکرد این سلولها مشخص نیست.

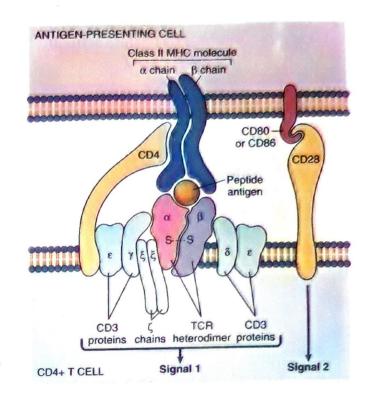
ارائه شده توسط مجموعه سازگاری بافتی اصلی اسلام (MHC) را شناسایی میکنند. در مورد این مجموعه بعداً به تفصیل خواهیم گفت. از آن جایی که گیرندههای آنتیژن سلولهای T برای شناسایی پپتیدهای متصل به MHC بر روی سطوح سلولی تکامل یافتهاند، سلولهای T تنها میتواند آنتیژنهای رائه شده توسط سایر سلولها را شناسایی کنند. نتیجه این واکنشها، بسته به نوع سلول T دخیل و ماهیت دیگر سلول دیگر، سایر متفاوت به و ز کشتن سلولهای آلوده به ویروس، تا فعالسازی فاگوسیتها یا لنفوسیتهای B که آنتیژنهای پروتئین را هضم کردهاند، متغیر است.

أنتى ژنهاى پيتيدى ارائه شده توسط مولكولهاى MHC،

توسط گیرندههای سلول T (TCR) شناسایی می شوند. TCR هترودیمری متشکل از زنجیرههای پروتئینی دی سولفیدی α و α است (شکل α - α). هر زنجیره ناحیه متغیری دارد که به یک آنتی ژن پبتیدی خاص اتصال می یابد و نیز یک ناحیه ثابت دارد که با مولکولهای پیامرسان در تعامل است. گیرندههای TCR به صورت غیرکووالان به مجموعهای از پنج زنجیره پلی پپتیدی یکنواخت متصل می شوند؛ زنجیرههای مذکور از پروتئینهای α یکنواخت متصل می شوند؛ زنجیرههای مذکور از پروتئینهای α یکنواخت متکیل شدهاند که جزء کمپلکس مولکولی CD3 هستند، و همچنین دارای دو زنجیره زتا α

¹⁻ innate lymphoid cells

²⁻ major histocompatibility complex



شمکل $\Delta - \Delta$ مجموعه گیرندههای T (TCR) و سایر مولکولهای دخیل در فعال شدن سلول T. هتر دیمر TCR ه از یک زنجیره α و یک زنجیره α تشکیل شده، آنتی ژن را شناسایی میکند (به شکل مجموعه پیتید ـ MHC که بر روی APCs ارائه شده اند)، و مجموعه متصل شده CD3 به زنجیرههای زتا، پیامهای فعالکننده را آغاز میکنند. CD3 و CD4 نیز در فعال سازی سلول T دخیل اند (در نظر داشته باشید که برخی سلولهای T ، CD8 را بیان میکنند و نه CD4 را؛ این مولکولها نقشهای مشابهی دارند). مقیاس ابعاد مولکولها در تصویر لحاظ نشده است. Δ

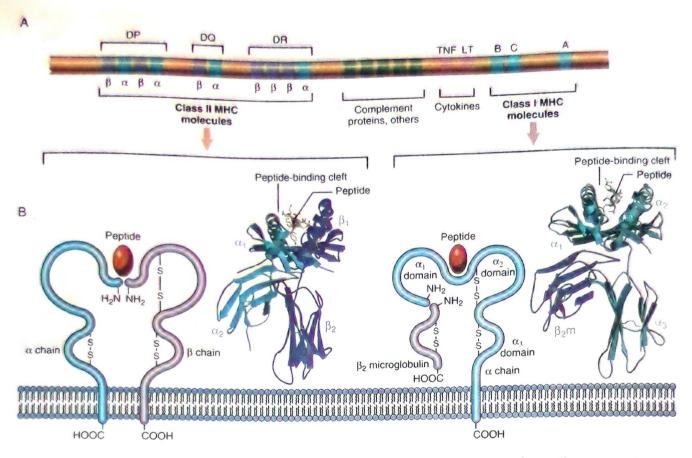
پروتئینهای CD3 و زنجیرههای زتا، مستقیماً به آنتیژنها متصل نمیشوند؛ بلکه با ناحیه ثابت TCR واکنش میکنند تا پیامهای داخل سلولی را پس از شناسایی آنتیژن توسط TCR منتقل نمایند.

سلولهای T همچنین تعدادی مولکولهای دیگر را بیان میکنند، که نقش مهمی را در بروز پاسخهای ایمنی ایفا میکنند. مولکولهای CD4 و CD8 بر روی زیـرگروههای مـجزایـی از سلولهای T بروز میکنند و به عنوان گیرندههای کمکی برای فعال سازی سلولهای T عـمل مـیکنند. در هـنگام شـناسایی انتیژن، مولکولهای CD4 که در سطح سـلولهای T قـرار دارند، به قسمت ثابت مولکولهای MHC کلاس II (بعداً شرح دارند، به قسمت ثابت مولکولهای خاص APCs متصل میشوند؛ به همین شکل، CD8 نیز بـه مـولکولهای کا CD8 بـر روی میشود کا درصد به همین شکل، CD8 نیز بـه مـولکولهای ۲۰۵۰ بـر روی ۲۵۰ تـا ۶۰ درصد مـتصل میگردد. مـولکول CD4 بـر روی ۲۵۰ تـا ۶۰ درصد سلولهای T بالغ ایجاد میشود، در حـالی کـه CD8 بـر روی

حدود ۴۰ از سلولهای T بیان می شود. سلولهای T که CD4 که و CD8 را بروز می دهند (و به ترتیب +CD4 و +CD8 خوانده می شوند) عملکردهای متفاوت ولی تا حدودی مشترک را انجام می دهند. سلول های T +CD4+ T مسلول های T کمکی هستند، چون مولکولهای محلولی ترشح میکنند (سیتوکینها) که به سلولهای B کمک میکنند انتی بادی تولید کنند و همچنین به ماکروفاژها کمک میکنند میکروبهای فاگوسیتشده را تخریب کنند. نقش بسیار مهم سلولهای یاریگر +CD4 در ایمنی، هنگامی نمایان می شود که به اختلال شدید ناشی از تخریب این زيرگروه از سلولها به وسيله عفونت ويروس نقص ايمني انساني (HIV) توجه كنيم (بعداً شرح داده مي شود). سلولهاي T +CD8 نيز مي توانند سيتوكين ها را ترشح كنند، ولي اين سلول ها بیشتر در کشتن مستقیم سلولهای آلوده به ویروس یا سلولهای توموری اهمیت دارند، به همین دلیل سلولهای آ سیتوتوکسیک یا (CTL) نامیده می شوند. از دیگر پروتئینهای غير متغير مهم روى سلولهاى T مى توان به CD28 به عنوان گیرنده مولکولهای روی APC که توسط میکروبها فعال شدهاند (و محرک همراه نامیده می شوند) و مولکولهای چسبندگی مختلف که اتصال بین سلولهای T و APC و استحکام می بخشند و کنترل مهاجرت سلول های T را به بافتهای گوناگون بر عهده دارند، اشاره نمود.

سلولهای T که وظیفه سرکوب پاسخهای ایمنی را بر عهده دارند، لنفوسیتهای T تنظیم کننده انام دارند. دربارهٔ این سلولها در مبحث تحمل آنتی ژنهای خودی، توضیح داده خواهد شد.

در حالی که TCRs موجود بر روی بسیاری از سلول های T خون از زنجیرههای α تشکیل شده، در اقلیتی از سلول های T خون محیطی و اغلب سلولهای T مرتبط با سطوح مخاطی (نظیر میه و دستگاه گوارش)، TCR هم همترودیمرهایی از زنجیرههای α و δ هستند که با یکدیگر مشابه بوده، اما مشابه زنجیرههای α و δ هستند که با یکدیگر مشابه بوده، اما مشابه زنجیرههای α و CD4 و CD4 و CD4 و CD4 و CD4 و اغلب TCR ها نیستند. این سلولهای TCR و شناسایی می نمایند بیان نمی کنند و مولکولهای غیر پروتئینی را شناسایی می نمایند (نظیر لیپوگلیکانهای باکتریایی)، اما نقش عملکردی آنها هنوز به خوبی شناخته نشده است. جمعیت کوچک دیگری از سلولهای T و NK را نمایان می سازد. این سلولهای T NK گلیکولیپیدهای میکروبی را شناسایی میکنند، و حتی می توانند در دفاع علیه برخی عفونتها شش داشته باشند. گیرندههای آنتیژنی سلولهای NKT و MHC نمولکولهای MHC



مجموعهٔ آنتیژن لکوسیتی انسانی (HLA) و ساختار مولکولهای HLA. (A) محل قرارگیری ژنها در HLA . اندازه و فواصل بین ژنها منطبق با مقیاس واقعی نیستند. ناحیه رده II دارای ژنها*ی کدکننده* چندین پروتئین دخیل در روند پردازش آنتیژن (انتقالدهنده TAP، اجزای ير وتثاروم، و HLA-DM است (نشان داده نشده است). (B) تصوير نمادين و ساختار بلوري مولكولهاي HLA رده I و II.

شاسایی میکنند، و تنوع کمتری نسبت به گیرندههای سلول های +CD4 و +CD8 دارند. ما پس از این، درباره این جمعیتهای نادر لنفوسیتی صحبتی نخواهیم کرد.

موللولهای اصلی سازگاری بافتی: رستگاه نمایش بیتیدی ايمنى اكتسابي

از أنحا كه مولكول هاى MHC اساس تشخيص أنتى ژنهاى سلول T هستند و تنوع مولکولهای MHC با بیماریهای ایمنی در ارتباط است، مرور این ساختارها و عملکردهای این مولکولها مهم است. MHC طی تحقیقاتی در رابطه با رد و قبول پیوند، شناسایی شد (سازگاری بافتی ۱) امروزه می دانیم که عملکرد طبیعی مولکولهای MHC، این است که پپتیدهای را برای شناسایی توسط لنفوسیتهای CD4+ T و +CD8، ارائه بدهند. در هر فردی، سلولهای T تنها پپتیدهای ارائه شده بر روی مولکولهای MHC همان شخص را شناسایی می کنند، که البته تنها مولکولهای MHC هستند که این سلولهای T، در حالت

عادی با أنها مواجه می شوند. این پدیده، انحصار MHC نام دارد. MHC انسانی که به عنوان کمپلکس آنتیژن لکوسیتی انسانی (HLA) نیز شناخته می شود از توده ای از ژنها روی کروموزوم ۶ تشکیل شده است (شکل β–۵). فرآوردههای ژن MHC، براساس ساختار شیمیایی، توزیع بافتی، و عملکردشان به سه دسته ردهبندی می شوند:

• مولکولهای MHC ردهٔ I بر روی همه سلولهای هسته دار بیان می شوند، و توسط سه لوکوس به نامهای HLA-A، HLA-B، و HLA-C که ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند، کد میشوند (شکل ۶–۵). هر یک از این مولکولها متشکل از یک زنجیره چند شکلی اَلفا است که به طور غیرکووالان به یک پلیپتید β_2 میکروگلوبولین غیرچند شکلی متصل مىباشد. زنجيرهٔ اخير توسط ژنى جداگانه واقع بر كروموزوم ۱۵ کد میشود. قسمت بیرون سلول زنجیره حاوی شکافی

²⁻ MHC restriction

است که در آن بنیانهای پلیمورف قرار دارند، و پپتیدهای بیگانه به مولکولهای MHC متصل می شوند تا به سلولهای T ارائه شوند؛ و نیز یک منطقه محافظت شده که به CD8 متصل می شود، تا تنها سلول های CD8+ T بتوانند به پیتیدهای ارائه شده توسط مولکولهای ردهٔ T، پاسخ دهند. به طور کلی، مولکولهای MHC ردهٔ T به پهتیدهای حاصل از أنهیژنهای پروتئین موجود در سیتوسل سلول (مثل أنتی ژنهای ویروسی، توموری) متصل شده و أنها را ارائه می دهند.

• مولکولهای MHC ردهٔ II توسط ژنهای منطقهٔ HLA-D کد می شوند. در این منطقه، سه زیرمنطقهٔ DQ, DP و DR وجود دارد. مولکولهای MHC ردهٔ II، هترودیمرهایی هستند متشکل از زیرواحدهای چند شکلی α و β که بهطور غيركووالان به هم مرتبطاند (شكل ۶-۵). برخلاف آنتیژنهای ردهٔ I، که بر روی تمام سلولهای هستهدار بیان می شوند، توزیع بافتی سلول های عرضه کننده MHCII تقريباً محدود است؛ اينها عمدتاً بر روى سلولهاي عرضه کنندهٔ آنتی ژن (به ویژه سلولهای دندریتیک) و ماکروفاژها و سلولهای B، یافت میشوند. قسمت برون سلولی هترودیمر ردهٔ II، حاوی شکافی برای اتصال پیتیدهای آنتیژنتیک و ناحیهای برای اتصال به CD4 است. به طور کلی، مولکولهای MHCII، به پیتیدهایی متصل می شوند که منشأ آنها از پروتئین های ساخته شده در خارج از سلول باشد (مثل پروتئینهای مشتق از باکتریهای که بلعیده شده و به قطعات کوچکتر شکسته شدهاند). این امر به سلول های T +CD4 امکان می دهد تا وجود عوامل بیماریزای خارج سلولی را شناسایی کنند.

پروتئینهای متعدد دیگری توسط لکوس MHC کد می شوند، شامل: اجزای کمپلمان (C3، C2، عامل B) و سيتوكينهاي فاكتور نكروزدهنده تومور (TNF) و لنفوتوكسين.

ژنهای HLA بسیار پلیمورف هستند؛ بهطوری که انواع مختلفی (اللهایی) از هر ژن در هر لکوس وجود دارد (بهطور تخمینی، بیش از ۱۰۰۰۰ برای همه ژنهای HLA، و بیش از ۳۵۰۰ برای اللهای HLA-B به تنهایی). هر شخص تنها یکسری از ژنهای HLA را بیان میکنند. به نظر میرسد که پلیمورف بودن ژنهای HLA برای ارائه و پاسخدهی به هر نوع پپتید میکروبی ممکن در طبیعت، به این شکل تکامل یافته است. یکی از نتایج پلیمورف بودن HLA این است که تعداد تقریباً بیشماری از ترکیبات مولکولهای HLA، در جمعیت

وجود دارد. ژنهای HLA ارتباط نزدیکی با کروموزوم ۶ دارند، بنابراین به صورت یک جا از والد به فرزند می رسند، و با حفظ الگوهای وراثت خود، به صورت یک لوکوس واحد عمل میکنند. هر یک از ژنهای HLA مادری و پدری به عنوان یک هاپلوتیپ HLA شناخته می شوند. به خاطر این نحوه وراثت، احتمال این که خواهر و برادرها دو هاپلوتیپ HLA یکسان را داشته باشند، ۲۵٪ است. از سوی دیگر، در بسیاری از مواقع احتمال این که یک دهنده غیر منسوب دو هاپلوتیپ HLA مشابه داشته باشد، بسیار پایین است. آثار پلیمورف بودن HLA بر پیوند مشخص است؛ از أنجابي كه هر كسي أللهايي از HLA را دارد كه تا حدودی با آللهای هر شخص غیر منسوب دیگر متفاوت است، پیوند از دهندگان غیر منسوب پاسخهای ایمنی میزبان را برمی انگیزاند و پس زده می شود. تنها دوقلوهای همسان می توانند بدون ترس از پس زدهشدن، از یکدیگر پیوند دریافت کنند. حتی پیوند از یک دهنده به خواهر و برادری که هاپلوتیپ HLA یکسان با او دارد نیز ممکن است به دلیل تفاوت در لکوسهای سازگاری بافتی فرعی ، پس زده شود. این لکوسها دستههای دیگری از ژنهای پلی مورف هستند که ممکن است به طور تصادفي، متفاوت باشند. (البته مشخصاً تنها استثنائاً در مورد این قانون، دوقلوهای همسان هستند) در واقع، مولکولهای HLA در زمینه تلاشهای اولیه برای پیوند بافت کشف شدند، زیرا مولکولهای HLA پیوند، پاسخهای ایمنی را برمیانگیزانند که در نهایت منجر به تخریب بافت پیوند شده می شود (بعداً شرح داده می شود). به خاطر این توانایی مولکولهای MHC در برانگیختن پاسخهای ایمنی، این مولکولها را اغلب آنتی ژن می نامند.

توارث أللهاى خاص از MHC، هم پاسخ ايمنى محافظت کنند، و هم پاسخ ایمنی آسیبرسان را فعال میکند. توانایی هر الل MHC در اتصال به انتی ژنهای پیتیدی مشتق از یک عامل بیماریزای خاص، مشخص می کند که آیا سلول های T آن عامل بیماریزا را شناسایی کرده، و پاسخ محافظتکننده در برابر آن ایجاد کنند یا نه. برعکس، اگر اَنتیژن مورد نظر دانه گروه رگوید٬ و پاسخ به آن نوعی واکنش آلرژیک باشد، توارث برخی ار ژنهای HLA فرد را مستعد ابتلا به تب یونجه میکند (تب یونجه نام عامیانه آلرژی به رگوید است).

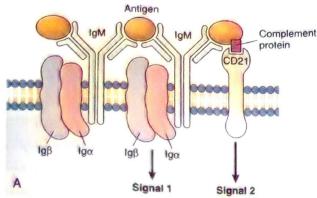
در نهایت، بسیاری بیماری های خود ایمنی با الل های HLA خاصی همراه دارند. ما پس از توضیح خودایمنی، به بحث درباره اين همراهيها مي يردازيم.

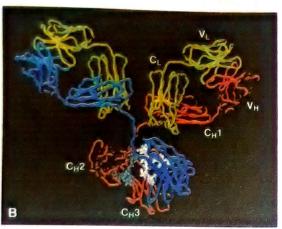
B clacumpaid

لنفوسیتهای B مشتق از مغز استخوان، سلولهایی هستند که آنتیبادی تولید میکنند و بنابراین سلولهای اجرایی سیستم ایمنی هـومورال را تشکیل مـیدهند. لنفوسیتهای B ۲۰-۱۰٪ از جمعیت لنفوسیتهای در گردش محیطی را تشکیل مـیدهند. همچنین در مغز استخوان و در فولیکولهای بافتهای لنفوئید محیطی (ثانویه) حضور دارند.

سلولهای B، آنتیژنها را از طریق IgM منومری سطح خود شناسایی میکنند که با مولکولهای پیامرسان در ارتباط بوده تا کمپلکس گیرنده سلول (BCR) و را بسازد (شکل V–۵). سلولهای T، تنها پپتیدهای مرتبط با MHC را شناسایی میکنند، اما سلولهای B ساختارهای شیمیایی بیشتری را بدون نیاز به MHC شناسایی کرده و به آنها پاسخ میدهند (نظیر پروتئینهای محمول یا همراه باسلولها، لیپیدها، پلیساکاریدها، اسیدهای نوکلئیک و مواد شیمیایی کوچک). همانند TCR، هر أنـتىبادى بـراى يک أنـتىژن اخـتصاصى مـىباشد. تـنوع آنتی بادی ها حین بازآرایی سوماتیک ژنهای Ig ایجاد می شود. در ایـن فراَیند، ژنهای Ig فعال میشوند. سلولهای B مولکولهای مشابه متعددی را بیان میکنند که مسئول انتقال پیام و فعال سازی سلول هستند (شکل ۷–۵ را ببینید). برخی از این مولکولها عبارتند از مولکولهای پیامرسان متصل به BCR مثال دیگر CD21 (که به آن گیرنده کمیلمان نوع ۲ یا CR2 نیز گفته می شود) است که یکی از محصولات شکست کمیلمان را که اغلب بر روی میکروبها تجمع می یابد و پاسخ لنفوسیتهای B به آنتی ژنهای میکرویی را القا می کند، شناسایی مینماید. نکته جالب این است که تکامل ویروس ایشتین بار به گونهای هوشمندانه بوده است که از CD21 به عنوان گیرندهای برای اتصال به سلولهای B و آلوده کردن آنها استفاده مي كند.

سلولهای B پس از تحریک به پلاسماسله تمایز می یابند که مقادیر فراوانی از آنتی بادی ها را ترشح می کنند. پنج گروه یا ایزوتیپ ایمونوگلوبولین وجود دارد: IgA و IgM و IgA که بیش از ایزوتیپ ایمونوگلوبولین وجود دارد: IgA می دهند. IgA، ایزوتیپ اصلی در ترشحات مخاطی است، IgE به مقادیر اندک در گردش خون موجود است و همچنین به غشای ماست سلهای بافتی نیز متصل است و IgD نیز بر سطح سلولهای B موجود می باشد اما، به میزان خیلی کمی ترشح می شود. هر ایزوتیپ توانایی فعال نمودن کمپلمان یا سلولهای التهابی در گردش را دارند و لذا در ایمنی میزبان و وضعیت بیماری وی نقش متمایزی ایفا می کند.





شمکل ۷-۵ ساختار آنتی بادی و گیرنده آنتی ژنی سلول B (A) . القصال ۱gM نشکل ۷-۵ کمپلکس گیرنده آنتی ژنی سلول B از ایمونوگلوبولین M غشایی (IgM) و پروتئینها انتقال دهنده همراه (IgX) و (IgB) تشکیل شده است. CD21 یک گیرنده برای جزء کمپلمان است که فعال شدن سلول B را ترغیب میکند. (B) ساختار کریستالی مولکول IgG ترشح شده که نشان دهنده مناطق متغیر (V) و ثابت (C) زنجیرههای سبک (L) و سنگین (H) است.

سلول های کشنره طبیعی و سلول های لنفوئیر زاتی

سلولهای کشنده طبیعی (NK) لنفوسیتهایی هستند که از پیشساز لنفوئیدی مشترک سازنده لنفوسیتهای B، T منشأ می گیرد. با این حال، سلولهای NK، از سلولهای ایمنی ذاتی محسوب می شوند که فعالسازی پیشاپیش ندارند و گیرندههای آنتی ژنی بسیار متغیر و گسترده را بر سطح خود ظاهر نمی سازند. در عوض، سلولهای NK دو نوع گیرندهٔ سلولی دارند: مهاری و فعال کننده. گیرندههای مهاری مولکولهای MHC ردههای انواع خودی را شناسایی می کنند، این مولکولها بر روی همه انواع سلولهای سالم بیان می شوند. در حالی که گیرندههای فعال کننده مولکولهایی را شناسایی می کنند که بر روی سلولهای عفونی مولکولهایی را شناسایی می کنند که بر روی سلولهای عفونی

یا تحت تنش بیان شده اند (یا افزایش بیان پیدا کرده اند). به طور طبیعی، آثار گیرنده های مهاری بر آثار گیرنده های فعال کننده غلبه دارند، و به این طریق از فعال سازی خودبه خودی سلول های NK جلوگیری می کنند. عفونت ها (خصوصاً عفونت های ویروسی) و تنش ها باعث کاهش بیان مولکول های MHCI کننده شده، و بیان پروتئین های جفت شونده با گیرنده های فعال کننده را افزایش می دهند. نتیجه نهایی این است که سلول ها NK فعال شده، و سلول های عفونی یا تحت تنش را کشته و از بین شده، و سلول های NK همچنین سیتوکین هایی مثل اینتر فرون می کرند. سلول های NK همچنین سیتوکین هایی مثل اینتر فرون گاما (γ -IFN) را ترشح می کنند. γ -IFN ما کروفاژها را فعال می کنند، تا می کروب های بلیعده شده را هضم کنند. به این ترتیب، سلول های NK نوعی دفاع اولیه در برابر عفونت های می کروبی داخل سلولی ایجاد می کنند.

mledals lise multiples with the property of t

سلولهای عرضه کننده آنتی ژن (APC)

دستگاه ایمنی دارای انواع متعدد سلول است که برای به دام انداختن آنتیژنهای میکروبی و نمایش دادن آنها به لنفوسیتها اختصاصی شدهاند. مهمترین این سلولهای سلولهای عرضه کننده آنتیژن، سلولهای دندریتیک (DC) هستند که سلولهای اصلی عرضه آنتیژنهای پروتئینی به سلولهای T بکر برای آغاز پاسخهای ایمنی است. سایر انواع سلولها، آنتیژنها را به لنفوسیتهای گوناگون حاضر در مراحل گوناگون پاسخ ایمنی عرضه میکنند.

سلولهای دندریتیک

سلولهای دندریتیک (DCs) مهم ترین سلولهای عرضه کننده آنتی ژن برای شروع پاسخهای سلولهای T در برابر آنتی ژنهای پروتئینی هستند. این سلولها دارای تعداد زیادی زوائد

سیتوپلاسمی نازک شبیه دندریت هستند، که علت نامگذاریشان هم همین زوائد بودهاند. بسیاری از خصوصیات DCها، باعث ایفای نقش حیاتیشان در به دام انداختن آنتیژنها میشوند.

- این سلولها درمحل در سمت برای به دام انداختن آنتیژنها قرار دارند؛ در زیر اپی تلیوم (محل شایع ورود تمام میکروبها و آنتیژنهای بیگانه)، و در قسمت بینابینی تمام بافتها (که ممکن است آنتیژنها، در آنجا تولید شوند). سلولهای دندریتیک درون اپیدرم، سلولهای لانگرهانس نام دارند.
- DCهاگیرندههای بسیاری را برای به دام انداختن و پاسخ به میکروبها (و سایر آنتیژنها) بیان میکنند، شامل: TLRs و گیرندههای لکتین نوع C.
- در پاسخ به میکروبها، DCs به محلهای استقرار سلولهای T در اعضای لنفوئیدی فراخوانده می شوند، در آن جا بهترین موقعیت را برای ارائه آنتی ژنها به سلولهای T دارند.
- DCها سطوح بالایی از MHC و سایر مولکولهای لازم برای ارائه آنتیژن و فعالسازی سلولهای T را بیان میکنند.

یکی از زیرمجموعههای DCها، DCهای بلاسما سایتوئید نام دارند که علت نامگذاری آنها شباهتشان به پلاسما سلها است. این سلولها در خون و اعضای لنفاوی حضور دارند و منابع اصلی سیتوکین ضدویروسی اینترفرون نوع I هستند که در پاسخ به بسیاری از ویروسها تولید می شود.

نوع دوم سلولهای DC سلولهای دندریتک فولیکولی (FDC) نامیده می شود. این سلولها در نواحی زایای فولیکولهای لنفاوی واقع شدهاند. فولیکولهای لنفاوی در طحال و عقدههای لنفاوی واقع شدهاند این سلولها دارای گیرنده برای بخش IgG از IgG و پروتئینهای کمپلمان C3b هستند و بدین ترتیب به طور مؤثر آنتیژن متصل به آنتیبادی یا کمپلمان را به دام می اندازند. این سلولها آنتیژن واقع بر لنفوسیتهای B فعال در فولیکولهای لنفاوی را نمایش داده و پاسخهای آنتیبادی ثانویه را تحریک میکنند، اما در فرفتن آنتی ژنها جهت عرضه به لنفوسیتهای T دخیل نیستند.

ساير سلولهاي عرضه كننده آنتي ژن

ماکروفاژها، میکروبها و سایر آنتیژنهای اختصاصی را بلعیده و پیتیدهای آنها را برای تشخیص توسط لنفوسیتهای T عرضه میکنند. سلولهای T به نوبه خود ماکروفاژها را برای کشتن

چدول ۱-۵ نحوه توزیع لنفوسیتها در بافتها*

بافت	تعداد لنفوسیتها × ۹ × ۱
گرههای لنفاوی	19.
طحال	V.
مغز استخوان	۵٠
خون	1.
پوست	۲٠
روده	۵٠
کبد	1.
ريهها	٣٠
* تعداد حدودی در بالغین سالم	

میکروبها فعال میکنند و این امر واکنش مرکزی ایمنی وابسته میکروبها فعال میکنند و این امر واکنش مرکزی ایمنی وابسته به سلول است. سلولهای B پپتیدها را به سلولهای T یاریگر عرضه کرده و پیامهای تحریککننده پاسخ آنتیبادی به آنتیژنهای پروتئینی را، که گاهی حیاتی در ایمنی هومورال

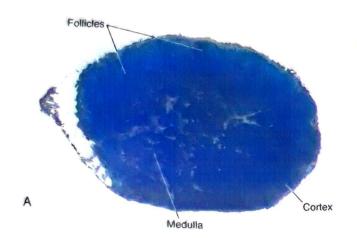
بافتهاى لنفوئيد

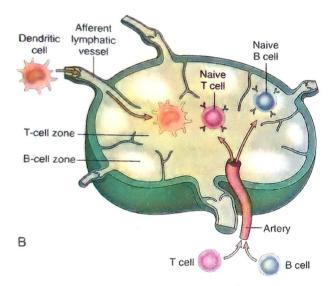
است، برمی انگیزند.

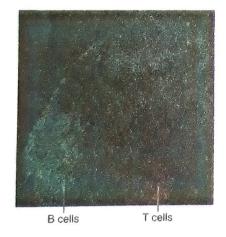
بافتهای سیستم ایمنی بر دو قسم است: ارگانهای لنفاوی زایا (اولیه یامرکزی) که در آنها لنفوسیتهای B و T بالغ میشوند و توانایی پاسخ به آنتی ژنها را کسب می کنند، و ارگانهای لنفاوی محیطی (ثانویه) که آغازگر پاسخهای ایمنی اکتسابی است. ارگانهای لنفاوی زایای اصلی، تیموس (محل ارتقای سلولهای (محل ارتقای سلولهای و مغز استخوان (محل تولید سلولهای خونی و بلوغ سلولهای B) است. ارگانهای محیطی اصلی به طور مختصر در داده توضیح داده شده است.

ارگان های لنفاوی مهیطی

گرههای لنفاوی، تجمعات به شدت سازماندهی شدهای از سلولهای لنفاوی، تجمعات به شدت سازماندهی شدهای از سلولهای لنفوئیدی و سلولهای ایمنی ذاتی هستند که در طول کانالهای لنفی سراسر بدن قرار گرفتهاند (شکل مهدای از میان این ارگانهای کپسول دار، لنف عبور میکند و APCهای مقیم این گرهها، قادرند از لنفی که از مایعات میان بافتهای بدن سرچشمه میگیرد، نمونههای







نشکل $A-\Delta$ ریسخت شناسی گره لنفی (A) بافت شناسی یک گره لنفاوی که یک قشر بیرونی (محتوی فولیکولها) و یک بخش درونی به اسم مدولا دارد. (B) پراکنش سلولهای B و T در نواحی مختلف گره لنفی، به طور شماتیک نشان داده شده است. (C) محل سلولهای B (با استفاده از تکنیکهای ایمونوفلوئورسانس به رنگ سبز در آمده است) و سلولهای T (به رنگ قرمز) در یک گره لنفاوی.

C

آنتیژنی تهیه کنند. به علاوه، DCها با مهاجرت کردن از طریق عروق لنفاوی، آنتیژنها را از سطوح اپیتلیومی مجاور، به گرههای لنفاوی منتقل میکنند. در نتیجه، آنتیژنها در گرههای لنفاوی درناژکننده، تغلیظ میشوند.

محال نقش مهمی در پاسخ ایمنی به آنتیژنهای خونی دارد. خونی که وارد طخال می شود، میان شبکهای از سینوزوئیدها جاری می شود. در این ساختار شبکهای، آنتیژنها توسط DCها و ماکروفاژهای مقیم به دام می افتد. سیستمهای لنفاوی پوستی و مخاطی در زیر اپی تلیوم پوست و مجرای تنفسی و گوارشی واقع شده است. این سیستم به آنییژنهایی که از طریق شکافهای اپی تلیوم وارد می شوند، پاسخ می دهد. دو بافت لنفاوی مخاطی که تعریف آنها مشخص تر است، لوزهها و پلاکهای پی یر است و تعداد بالای لنفوسیتها در ارگانهای مخاطی، بازتابی از سطوح وسیع این اندامها است.

در ارگانهای لنفی محیطی، لنفوسیتهای B و T در مناطق مختلفی قرار گرفتهاند (شکل AB,C). در گرههای لنفی، لنفوسیتهای B در ساختار مجزایی به نام فولیکولها قرار دارند. فولیکولها در قشر یا حاشیه هر گره واقع شدهاند. اگر فولیکولی به تازگی به آنتیژنی پاسخ داده باشد، این فولیکول یک منطقه مرکزی کمرنگ به نام مرکز زایاایجاد میکند. لنفوسیتهای T در قشر اطراف فولیکولی تجمع یافتهاند. فولیکولها، محتوی قشر اطراف فولیکولی تجمع یافتهاند. فولیکولها، محتوی AFDCهایی هستند که در فعال سازی لنفوسیتهای B دخالت دارند. در طحال، لنفوسیتهای T، در غلاف لنفوئیدی دور شریانچهای (غلافی که آرتریولها را در برگرفته است) و لنفوسیتهای B، در فولیکولها قرار دارند.

لنفوسیتها دائماً از بافتهای مادر به نواحی خاص در سفرند. لنفوسیتهای naive در ارگانهای لنفی محیطی که در آنها آنتیژن تغلیظ یافته است و پاسخهای ایمنی آغاز می شود، در حال حرکتاند. لنفوسیتهای مؤثر به مکان عفونت مهاجرت میکنند. این فرآیند بازگردش لنفوسیتها، برای لنفوسیتها بسیار حائز اهمیت است، چرا که لنفوسیتهای naive بایستی برای یافتن آنتیژنها، به طور گسترده، در ارگانهای لنفی محیطی "گشتزنی" کنند و سلولهای مؤثر بایستی خود را به مکانهای عفونت برسانند و میکروبها را نابود کنند. اما از آن طرف، پلاسما سلها احتیاجی به مهاجرت ندارند، زیرا آنتیبادیهایی که ترشح میکنند، از طریق خون و لنف، به همه بافتها می رسد.

سيتوكاين ها: مولكول هاى بيام بر سيستم ايمنى

سیتوکاینها، پروتئینهای ترشحای هستند که واکنشهای التهابی و ایمنی را واسطه گری میکنند. گروهی از سیتوکاینها که به خوبی تعریف شدهاند، اینترلوکینها هستند.نام این سیتوکاینها بر نقش آنها در ارتباط لکوسیتها تأکید دارد. اکثر سیتوکاینها، اثرات گستردهای دارند و برخی از آنها توسط انواع مختلفی از سلولها تولید میشوند. اغلب این سیتوکاینها بر سلولهای تولیدکننده آنها یا سلولهای همسایه اثر دارند اما برخی، اثرات سیستمیک دارند (نظیر ۱-۱۱).

سیتوکاینهای مختلف، در انواع مختلفی از پاسخهای ایمنی شرکت میجویند:

- در ایمنی ذاتی، سیتوکاینها بالافاصله بعد از تحریک مولد پاسخ (نظیر میکروبها) تولید میشوند و در راستای القای التهاب و مهار همانندسازی ویروس، عمل میکنند. این سیتوکاینها شامل TFN-، ۱-II، 12 II، نوع اای γ این سیتوکاینها کموکاینها، میشوند. مخازن اصلی این سیتوکاینها ماکروفاژها، DCها، مالیک این سیتوکاینها سلولهای ایی تلیومی و اندوتلیومی هم میتوانند آنها را تولید کنند.
- در ایسمنی اکستسابی، سیتوکاینها عسمدتاً به وسیله لنفوسیتهای T +CD4 ای ساخته می شوند که توسط آنستی ژنها و سایر سیگنالها فعال شده باشند. این سیتوکاینها سبب پیشبرد تکثیر، تمایز و فعال شدن سلولهای مؤثر می شوند. اصلی ترین سیتوکاینهای این گروه L-1، 4- ال و P-۱۳ است.
- نقش این سیتوکاینها در پاسخهای ایمنی، جلوتر توضیح داده شده است. نقش برخی سیتوکاینها، محدود کردن و پایان دادن پاسخهای ایمنی است، سیتوکاینهایی نظیر TGF و 10-II. برخی سیتوکاینها، هماتوپوئز را تحریک میکنند. از آنجایی که این سیتوکاینها محرک تشکیل کلونیهای سلولهای خونی از پیشسازهای مغز استخوان هستند، به آنها فاکتورهای تحریککننده کلونی میگویند (فصل ۱۲). نقش این سیتوکاینها، افزایش تعداد لکوسیتها در خلال پاسخهای ایمنی و التهابی است و لکوسیتهایی را که طی این پاسخها مصرف میشوند را جایگزین میکنند. این سیتوکاینها توسط سلولهای استرومایی مغز استخوان، لنفوسیتهای ۲، ماکروفاژها و ... تولید میشوند. مثالهایی از این عوامل تحریککننده، تولید میشوند. مثالهایی از این عوامل تحریککننده، تولید میشوند. مثالهایی از این عوامل تحریککننده،

دانشی که در خصوص سیتوکاینها به دست آمده است، کاربردهای درمانی بالینی بسیار زیادی دارد. سیتوکاینهای مهاری می توانند اثرات مضر التهاب و واکنشهای ایمنی مخرب را کنترل کنند. یک مثال بر جسته از طراحی منطقی و مولکولی یک درمان، استفاده از آنتاگونیستهای TNF در درمان آرتریت روماتوئید است که اغلب با پاسخ چشمگیر بیماران همراه است. آنتاگونیستهای سیتوکاینهای بسیار دیگری نیز برای درمان اختلالات التهابی مختلف، تأیید شده است. از سوی دیگر، برای تقویت واکنشهایی که به طور نرمال در بدن یک فرد انجام می شود (نظیر هماتوپوئز و دفاع در برابر برخی ویروسها) نیز از می سیتوکاینها استفاده می شود.

مروری بر فعال شدن لنفوسیتها و پاسخهای ایمنی اکتسابی

شگلگیری پاسخهای ایمنی اکتسابی، مراحلی دارد: شناسایی آنتیژن؛ فعال شدن، تکثیر و تمایز لنفوسیتها به سلولهای مؤثر و خاطره با از بین بردن آنتیژن؛ و تضعیف پاسخ و اتمام آن. سلولهای خاطره، بیشترین طول عمر را در میان سلولهای ایمنی دارند. وقایع اصلی هر مرحله، در ادامه آورده شده است. این اصول کلی را می توان به پاسخهای علیه میکروب و همچنین پاسخهای پاتولوژیک منجر به آسیب میزبان، تطابق داد.

به دام انداختن و نمایش آنتی ژنها

میکروبها و سایر آنتیژنهای بیگانه، عملاً میتوانند از هر جایی وارد بدن شوند. واضح است که مقدور نیست که لنفوسیتها، با اختصاصیتهای متنوع، در تمام محلهای احتمالی ورود آنتیژن گشتزنی کنند. برای غلبه بر این مشکل، سلولهای دندریتیک مقیم در اپیتلیومها و سایر بافتها، میکروبها و آنتیژنهای پروتئینی آنها را به دام میاندازند و میکروبها و آنتیژنهای لنفاوی درناژکننده انتقال میدهند؛ در این گرههای لنفاوی، سلولهای T به طور مداوم در حال بازگردشاند (شکل ۹-۵). در این مکانها، آنتیژنها پردازش میشوند (شکل ۹-۵). در این مکانها، آنتیژنها پردازش میشوند (proess) و به صورت کمپلکس شده با مولکولهای T، شناسایی میشوند. به طور مشابه، در فولیکولهای گرههای لنفاوی و میشوند و میشوند و توسط سلولهای گرههای لنفاوی و میشوند. به طور مشابه، در فولیکولهای گرههای لنفاوی و میشوند. به طور مشابه، در فولیکولهای گرههای لنفاوی و میشوند و میشوند.

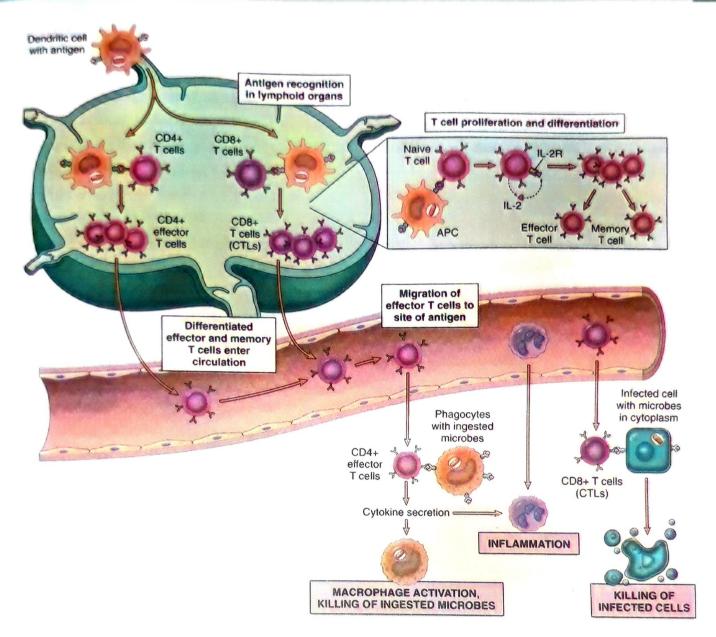
در هـمان زمـانی کـه آنـتیژنهای مـیکروبی تـوسط لنفوسیتهای B و T شناسایی میشوند، میکروبها، سلولهای ایمنی ذاتیای که گیرندههای شناساگر الگو بروز دهند، را فعال

میکنند. هنگامی که بخواهند با أنتیژنهای پروتئینی ایمنیزایی کنند (مثلاً در واکسیناسیون) نیز، نوعی مقلد میکروب به نام ادجو انت را به همراه آنتی ژن پروتئینی به بیمار می دهند تا پاسخهای ایمنی ذاتی بیمار تحریک شود. طی پاسخ ایمنی ذاتی ایجاد شده، میکروب یا ادجوانت، APCها را فعال میکند. این APCهای فعال شده، مولکولهایی به نام هممحرک (costimulator) را بروز میدهند و سیتوکاینهایی را ترشح میکنند که تکثیر و تمایز لنفوسیتهای T را تحریک میکنند. هم محرکهای اصلی سلولهای T، پروتئینهای B7اند (CD86 و CD80). این پروتئینهای B7، بر روی APCها بیان می شوند و به وسیله گیرنده CD28 سلولهای naive T شناسایی می شوند. آنتی ژن (سیگنال ۱) و مولکولهای هم محرکی که طی پاسخ ذاتی به میکروبها تولید می شوند (سیگنال ۲). با همکاری با هم، لنفوسیتهای اختصاصی آنتیژن را فعال می کنند. برای اطمینان حاصل کردن از این که پاسخ ایمنی علیه میکروبهای مضر است و نه مواد بیضرر، پاسخهای ایمنی اکتسابی به سیگنال ۲ نیاز دارند. در خصوص پاسخهای ایمنی عليه تومورها و پيوندها، سيگنال ٢ احتمالاً توسط مواد آزاد شده از سلول های نکروتیک ایجاد می شود.

واکنشهای سلولهای B و T، از جهات مهم زیادی با یکدیگر متفاوت است و بهتر است به صورت جداگانه به آنها بپردازیم.

ایمنی سلولی: فعال شدن سلولهای T و از بین بردن میکروبهای درونسلولی

در ارگانهای لنفی محیطی، لنفوسیتهای naive T توسط أنتى ژنها و هممحركها فعال مى شوند، سپس تكثير پيدا كرده و به سلولهای مؤثر تمایز می یابند. سپس این سلولهای مؤثر به مکانهای عفونت مهاجرت میکنند (شکل ۹-۵). یکی از اولین واکنشهای سلولهای T +CD4 ترشح سایتوکاین L-2 و بیان گیرندههای با تمایل بالا برای 2- Π است. 2- Π نوعی فاکتور رشد است که با اثر بر لنفوسیتهای T، تکثیر آنها را تحریک می کند و منجر به افزایش تعداد لنفوسیت های اختصاصی آنـــتىژن (antigen-specifi) مـــىشود. عـملكرد سـلول T كمككننده، حاصل تركيب اثرات CD40L و سيتوكاينها است. CD40 عضوی از خانواده گیرندههای TNF و CD40Lنوعی پروتئین غشایی هـمولوگ TNF است. هـنگامی کـه سـلول T کمککننده، آنتیژنهای نمایش داده شده بر ماکروفاژها یا لنفوسیتهای B را شناسایی میکنند، سلولهای CD40L ،T را بروز میدهند و این CD40L با CD40 موجود بر ماکروفاژها و سلولهای B تعامل می کنند و این سلولها را فعال می کنند.

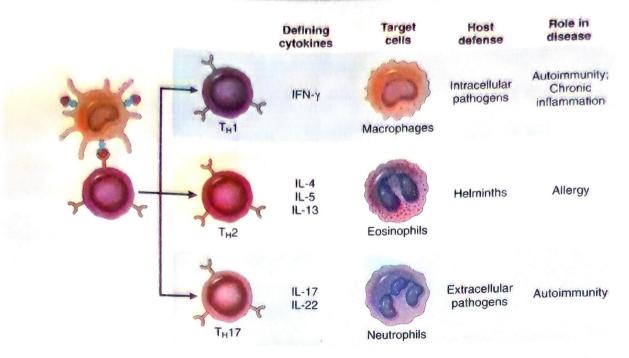


شکل P-0 ایمنی سلولی. سلولهای دندریتیک (DC)، آنتیژنهای میکروب را دام می اندازند و به گرههای لنفاوی می برند. طی این روند DCها بالغ می شوند و میزان زیادی مولکول MHC و هم محرک را بروز می دهند. سلولهای raiveT آنتیژنهای پپتیدی مرتبط با MHC را که بر DCها در حال نمایش است را شناسایی میکنند. این سلولها، فعال شده و تکثیر می یابند و به سلولهای خاطره و مؤثر تمایز می یابند و این سلولها جهت ایفای عملکردهای مختلف ایمنی سلولی، به محلهای عفونت مهاجرت میکنند. سلولهای T+CD که از زیرگروه T انتیژنهای بلع شده توسط فاگوسیتها را فعال میکنند تا میکروبها را بکشند.

برخی از سلولهای T +CD4+ T به سلولهای موثر تمایز می بایند که سیتوکاینهای مختلفی راترشح می کنند و اعمال مختلفی را اجرا می کنند (شکل ۱۰-۵). سلولهای زیرمجموعه TH1، سیتوکاین γ IFN γ را ترشح می کنند γ نوع فعال سازی مذکور فعال کننده ما کروفاژ قوی است. مجموعه γ نوع فعال سازی با واسطه γ (فعال سازی با واسطه γ OD40 و فعال سازی با واسطه γ کلاسیک فعال سازی ما کروفاژ می نامند. نوع کلاسیک

فعال سازی ما کروفاژ، سبب القای عملکرد میکروبکشی ماکروفاژها و تخریب میکروبهای بلع شده می شود.

سلولهای T_H^2 ، 4- T_H^2 ترشح میکنند که موجب تحریک تمایز سلولهای T_H^2 به پلاسما سلهای ترشحکنندهٔ T_H^2 میشود. همچنین سلولهای T_H^2 ، 5- T_H^2 و T_H^2 نیز ترشح میکنند. T_H^2 ائوزینوفیلها را فعال کرده و T_H^2 سبب فعالسازی سلولهای اپیتلیال مخاط و ترشح موکوس میشود، همچنین



شکل -10 زیرگروههای سلولهای Tکمککننده (Helper) تر باسخ به تحریکها (عمدتاً سیتوکاینها) در زمان شناسایی آنتیژن سلولهای $T_{\rm H}$ 1 (Helper) می توانند به جمعیتهایی از سلولهای اثرگذار که مجموعههای مجزایی از سیتوکاینها (با اهداف مختلف) را تولید می کنند و عملکردهای مختلفی دارند، تمایز یابند. نقش این زیرمجموعهها در ایمنی میزبان و بیماریهای ایمونولوژیک به طور خلاصه آورده شده است. این جمعیتها می توانند به یکدیگر تبدیل شوند. برخی سلولهای T فعال شده، سیتوکاینهای متعددی تولید می کنند و در یک زیرمجموعه قرار نمی گیرند.

 $\rm IL-13$ مسیر فعال سازی آلترناتیو ماکروفاژها را القا میکند (این مسیر به ترمیم بافتی و فیبروز ارتباط دارد) (فصل ۳). افوزینوفیلها به پاتوژنهای پوشیده از $\rm IgE$ (نظیر کرمهای انگلی روده) متصل شده و آنها را میکشند. علت نامگذاری سلولهای $\rm T_H 17$ آن است که مشخصهٔ آنها تولید سیتوکاین $\rm T_H 17$ است. این سیتوکاین موجب فراخوانی نوتروفیلها و مونوسیتها و درنتیجه تخریب برخی قارچها و باکتریهای خارجسلولی می شود و با برخی بیماریهای التهابی خاص ارتباط دارد.

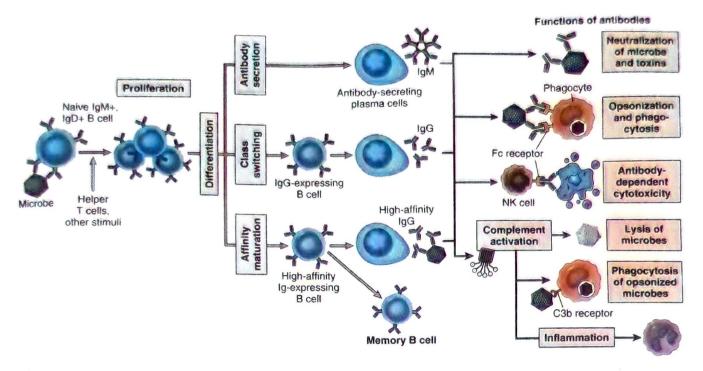
لنفوسیتهای T +CTL فعال شده، به CTLها تمایز می یابند. CTLها، سلولهایی را که میکروبهای سیتوپلاسمی دارند، می کشند و درنتیجه مخازن مخفی عفونت را از بین می برند. مکانیسم اصلیای که CTLها به وسیلهٔ آن می کشند، سیستم پرفورین _ گرآنزیم است. پرفورین و گرآنزیم، در گرانولهای CTLها ذخیره شده است و هنگامی که CTLها با سلولهای هدف خود درگیر می شوند (سلولهایی که پپتیدهای اتصالیافته به MHC کلاس I مناسب دارند)، به سرعت آزاد می شوند. پرفورین به غشای پلاسمایی سلولهای هدف متصل شده و سبب پیشبرد ورود گرآنزیمها می شود. گرآنزیمها، پروتئازهایی هستند که به طور اختصاصی سبب شکست و پروتئازهایی هستند که به طور اختصاصی سبب شکست و درنتیجه فعال سازی کاسپازهای سلولی می شوند (فصل ۲) و این

کاسپازهای فعال شده، آپوپتوز را در سلولهای هدف القا میکنند. پاسخهای سلولهای T به وسیله تعادل بین گیرندههای مهارکننده و همتحریکی، تنظیم میشود. گیرنده هممحرک اصلی CD28 است که مولکول B7 را بر روی APCها شناسایی میکند و پیامهای ثانویه را فراهم میکند. دو عضو دیگر خانواده و CTLA، دو گیرنده CTLA، دو گیرنده 4-CD28 و PD-1 نام دارند که پیامهای TCR و B20 را مهار میکنند و درنتیجه موجب خاتمه پاسخ سلولهای T میشوند. ثابت شده است که مسدود کردن این گیرندههای هممهاری، به طرز است که مسدود کردن این گیرندههای هممهاری، به طرز قدرتمندی موجب افزایش پاسخهای ایمنی ضد تومور میشود (فصل ۶).

ایمنی هومورال: فعال شدن سلولهای B و از بین بردن میکروبهای خارجسلولی

هنگام فعالسازی، سلولهای B تکثیریافته و به پلاسما سلها تمایز می یابند که این پلاسما سلها، کلاسهای مختلف آنتیبادی با عملکردهای مختلف را ترشح میکنند (شکل -11). فعالسازی سلولهای B دو مسیر اصلی دارد.

• مستقل از سلول T. اغلب أنتى ژنهاى ليپيدى و پلىساكاريدى، چندين مشخصهٔ آنتى ژنى (اپى توپها) دارند



شمکل ۱۱-۵ ایمنی هومورال. لنفوسیتهای B بکر آنتیژنها را شناسایی میکنند و تحت اثر سلولهای Th و سایر تحریکها (که نشان داده نشده است)، فعال شده، تکثیر یافته و به پلاسما سلهای مترشحه آنتیبادیهای مختلف، تمایز مییابند. برخی از سلولهای B فعال شده، دچار تغییر کلاس زنجیره سنگین و بلوغ تمایل می شوند و برخی نیز به سلولهای خاطره تبدیل می شوند. آنتیبادیهای با کلاسهای مختلف زنجیره سنگین (ایزوتایپها)، عملکردهای مختلفی را بروز می دهند (که در سمت راست نشان داده شده است). توجه داشته باشید که آنتیبادیهای نمایش داده شده این IgB (ایمنی مخاطی) و IgE (فعال سازی ماست سلها و اثوزینوفیلها) نشان داده نشده است.

که قادرند بهطور همزمان با چندین مولکول آنتیبادی، بر روی سلولهای B تعامل کرده و اتصال متقاطع ایجاد کنند و موجب آغاز فرآیند فعال سازی سلولهای B شوند.

وابسته به سلول T. آنتیژنهای پروتئینی گلوبولی معمول، قادر نیستند به چندین گیرنده آنتیژنی اتصال یابند و پاسخ کامل سلولهای B به آنتیژنهای پروتئینی، به کمک سلولهای T +CD4 نیاز دارد. سلولهای B به صورت APC نیز عمل میکنند، بدین صورت که آنتیژنهای پروتئینی را میبلعند، تجزیه میکنند و پپتیدهای متصل پروتئینی را میبلعند، تجزیه میکنند و پپتیدهای متصل شده به مولکولهای MHC کلاس II را جهت شناسایی تـوسط سـلولهای T کـمککننده نـمایش مـیدهند. سلولهای T کـمککننده نـمایش مـیدهند. سیتوکاینها را ترشح مـیکنند، که بـا هـمکاری یکـدیگر سلولهای B را فعال میکنند، که بـا هـمکاری یکـدیگر سلولهای B را فعال میکنند.

برخی از دودمانهای کلونیهای توسعه یافته سلول B، به پلاسما سلهای مترشحه آنتیبادی تمایز میابند. هر یک از

پلاسما سلها، آنتی بادی هایی ترشح می کنند که اختصاصت مشابه أنتى بادى هاى سطحى سلول (گيرنده هاى أنتى ژن سلول B) دارند که در ابتدا آنتی ژن را شناسایی کرده است. لیبدها و پلیساکاریدها عمدتاً ترشح IgM را تحریک میکنند. أنتى ژنهاى پروتئينى، از طريق CD40L و عملكردهاى يا واسطهٔ سیتوکاین سلول T کمککننده، تولید کلاسهای مختلفی از آنتی بادی را القا می کنند (IgE و IgG ،IgA). تولید آنتی بادی هایی که عملکردهای مختلف ولی اختصاصیت یکسان دارند، متكى به تغيير كلاس زنجيره سنگين (ايزوتايپ) است. این امر موجب افزایش محدوده عملکرد آنتیبادیها میشود. از عملکردهای مختص ایزوتایپ اَنتیبادیها، میتوان به این موارد اشاره کرد: اپسونیزاسیون و انتقال جفتی IgG، ترشح IgA به مجاری مخاطی و اتصال IgE به ماست سلها. سلولهای T کمککننده، همچنین سبب تحریک تولید آنتیبادیها با تمایل بالاتر به أنتى ژن مى شوند. اين فرأيند، بلوغ تمايل affinity) (maturation نام دارد. این فرآیند موجب بهبود پاسخهای ایمنی هـومورال می شود. برخی از سلولهای B فعال شده، به

فولیکولها مهاجرت میکنند و مراکز زایا تشکیل میدهند که مکانهای اصلی تغییر ایزوتایپ و بلوغ تمایل هستند. سلولهای T کمککنندهای که این فرآیندها را تحریک میکنند نیز مهاجرت میکنند و در مراکز زایا ساکن میشوند. به این سلولهای T، سلولهای T کمککننده فولیکولی (Tfh) میگویند. ایمنی هومورال به چندین طریق با میکروبها مبارزه میکند (شکل (Tfh)).

- آنتی بادی ها به میکروب ها متصل شده و اجازه نمی دهند که سلول ها را عفونی کنند و درنتیجه میکروب ها را خنثی کرده اند.
- آنستیبادیهای IgG، مسیکروبها را مسیپوشانند (اپسونیزاسیون) و آنها را به اهدافی برای فاگوسیتوز تبدیل میکنند. از همین روست که فاگوسیتها (نوتروفیلها و ماکروفاژها)، گیرندههایی برای دم Fc مولکولهای IgG، بیان میکنند.
- IgA در بافتهای مخاطی ترشح می شود و میکروبهای مجاری گوارشی و تنفسی (و سایر بافتهای مخاطی) را خنثی می کند.
- IgG به صورت فعال از جفت انتقال می یابد و تا زمانی که جنین (و بعدها نوزاد) به تکامل سیستم ایمنی برسد، او را محافظت می کند. این مکانیسم نوعی ایمنی غیرفعال است.
- IgE کرمهای رودهای انگلی را میپوشاند و با همکاری ماست سلها و ائوزینوفیلها، موجب مرگ آنها میشود.

أنتیبادیهای IgG در گردش، نیمه عمری در حدود ۳ هفته دارند که از نیمه عمر اغلب پروتئینهای خونی بسیار بیشتر است. این طول عمر بالا، به علت مکانیسم خاص بازیافت IgG و کاهش کاتابولیسم آن است. برخی پلاسما سلهای ترشحکننده آنتیبادی به مغز استخوان مهاجرت کرده و در آنجا تا سالها، مقادیر اندکی آنتیبادی تولید میکنند.

كاهش پاسخ ايمنى و خاطرهٔ ايمنى

اکثر لنفوسیتهای مؤثری که به وسیله یک عامل بیماریزای عفونی القا می شوند، پس از ریشه کنی عامل بیماریزا، توسط آپوپتوز از بین میروند و درنتیجه وضعیت ایمنی به سطح پایهای خود برمی گردد. فعال شدن اولیه لنفوسیتها، سلولهای خاطره را تولید می کند که این سلولها می توانند تا سالها پس از عفونت زنده بمانند. سلولهای خاطره بسیار اختصاصی آنتی ژن اند و هنگام مواجههٔ مجدد با آنتی ژن، بسیار سریع تر و مؤثر تر از سلولهای بکر عمل می کنند. به همین دلیل است که این سلولها هدف واکسیناسیون اند.

خلاصه

پاسخ ایمنی طبیعی: مروری بر سلولهای ایمنی، گیرندهها و واسطهها

- سیستم ایمنی ذاتی جهت شناسایی مولکولهای موجود در انواع مختلف میکروبها و سلولهای آسیبدیده از چندین خانوادهٔ گیرنده [نظیر گیرندههای شبهزنگ (Toll)] استفاده میکند.
- لنفوسیتها، واسطههای ایمنی اکتسابیاند و تنها سلولهاییاند که گیرندههای گوناگون و اختصاصی برای آنتیژنها تولید میکنند.
- لنفوسیتهای T (مشتق از تیموس) گیرندههای
 آنتیژنی به نام گیرندههای سلول T (TCR) را بروز
 میدهند که اجزای پپتیدی آنتیژنهای پروتئینیای که
 توسط مولکولهای MHC برروی سلولهای ارائه کننده
 آنتیژن نمایش داده میشود را شناسایی میکنند.
- لنـفوسیتهای B (مشـتق از مـغز اسـتخوان)
 آنتیبادیهای متصل بـه غشا بیان میکنند کـه ایـن
 آنتیبادیها طیف وسیعی از آنتیژنها را شناسایی
 میکنند. سلولهای B برای تبدیل به پلاسما سل فعال
 میشوند. پلاسما سلها آنتیبادی ترشح میکنند.
- سلولهای کشنده طبیعی (NK) که به وسیله برخی میکروبها عفونی شدهاند، میکشند. همچنین NKها در از بسین بسردن سلولهای استرس کشیده و آسیبدیدهای که قابل تعمیر نیستند نیز نقش دارند. سلولهای NK گیرندههای مهاریای را بروز میدهند که مولکولهای MKای که بر روی سلولهای سالم بروز مییابند را شناسایی میکند، بنابرایین سلولهای بروز میرند.
- سلولهای ارائه دهندهٔ آنتی ژن (APC) میکروبها و سایر آنتی ژنها را به دام انداخته و به ارگانهای لنفوئیدی منتقل میکنند و در آنجا این آنتی ژنها را برای شناسایی توسط لنفوسیتها، به نمایش میگذارند. اثرگذار ترین APCها، DCها هستند که در اپی تلیوم اغلب بافتها زندگی میکنند.
- سلولهای ایسمنی در قالب بافتهای تولیدکنندهٔ
 لنفوسیت بالغ (ارگانهای لنفاوی زایا، یعنی مغز
 استخوان و تیموس) و بافتهای صادرکننده پاسخ
 ایمنی (ارگانهای لنفاوی محیطی، شامل گرههای لنفی،

- طحال و بافتهای لنفاوی مخاطی) سازمان یافتهاند.
- واکنش اولیه به میکروبها به وسیله سیستم ایمنی دانی واسطه گری میشود، چرا که این سیستم برای پاسخ به میکروبها آماده است. اجزای سیستم ایمنی داتی شامل سدهای اپیتلیومی، فاگوسیتها، سلولهای NK و پروتئینهای پلاسما میباشند. پاسخهای ایمنی داتی، اغلب به صورت التهاب تظاهر می یابند. ایمنی داتی، برخلاف ایمنی اکتسایی، اختصاصیت آنتی ژنی یا خاطره ندارد.
- واکنشهای دفاعی ایمنی اکتسایی به آرامی ایجاد میشود اما قوی تر و اختصاصی تر است.
- میکروبها و سایر آنتیژنها، توسط DCها به دام افتاده و به گرههای لنفاوی منتقل میشوند، در آنجا این آنتیژنها توسط لنفوسیتهای بکر شناسایی میشوند. ایس لنفوسیتها فعال شده و تکثیر میابند و به سلولهای مؤثر و خاطره تمایز پیدا میکنند.
- ایمنی با واسطه سلول، پاسخهای سلولهای T است که برای مبارزه با میکروبهای مرتبط با سلول، طراحی شده است (به عنوان مثال میکروبهای فاگوسیت شده و میکروبهای میوجود در سیتوپلاسم سلولهای عفونی). ایمنی هومورال، توسط آنتیبادیها ایجاد میشود و علیه میکروبهای خارجسلولی مؤثر است.
- سلولهای T کمکنندهٔ +CD4، به سلولهای B جهت تولید آنتیبادی کمک میکنند، ماکروفاژها را برای تخریب میکروبهای بلعیده شده تحریک میکنند، فراخوانی لنفوسیتها را تحریک میکنند و تمام پاسخهای ایمنی به آنتیژنهای پروتئینی را تنظیم میکنند. عملکرد سلولهای T +CD4، توسط پروتئینهای ترشحی به نام سیتوکاینها انجام میشود. سلولهای T سیتوتوکسیک +CD8، سلولهای را که آنتیژنهای بهظاهر بیگانه را در سیتوپلاسم خود بروز می دهند (نظیر سلولهای توموری و آلوده به ویروس)، میکشند. این سلولها همچنین میتوانند سیتوکاین نیز ترشح کنند.
- آنتیبادیهای ترشح شده از پلاسما سلها، میکروبها را خنثی کرده و عفونتزایی آنها را بلوکه میکنند؛ همچنین سبب پیشبرد فاگوسیتوز و تخریب پاتوژنها نیز میشوند. آنتیبادی همچنین به نوزادان ایمنی غیرفعال میبخشند.

کلیات پایهای و مختصری که درخصوص ایمنی ارائه شد، پایه را جهت فهم بیماریهای ایمنی فراهم میکند. ما ابتدا پاسخهای ایمنیای که موجب آسیب میشوند (واکنشهای ازدیاد حساست) را بررسی میکنیم و سپس به بررسی اختلالاتی میپردازیم که درنتیجه عدم تحمل آنتیژنهای خودی ایجاد میشود (اختلالات خودایمنی). سپس به نقایص خودی ایجاد میشود (اختلالات خودایمنی). سپس به نقایص سیستم ایمنی (بیماریهای نقص ایمنی) میپردازیم. در انتها به مبحث آمیلوئیدوز که اغلب با ایمنی و التهاب ارتباط دارد نیز خواهیم پرداخت.

بیماریهای افزایش <mark>حساسیتی:</mark> مکانیسمهای آسیب با واسطه ایمنی

پاسخهای ایمنی می توانند سبب آسیب بافتی و بیماریهایی شوند که بیماریهای افزایش حساسیتی نامیده می شوند. این اصلاح از این عقیده ناشی می شود که بیمارانی که در برابر آنتیژن واکنش نشان می دهند، نسبت به آن آنتیژن «حساس شده اند»، و لذا واکنشهای پاتولوژیک یا شدید، از تظاهرات «افزایش حساسیت» می باشند. به طور طبیعی دستگاه ایمنی به طور دقیق، وظیفه کنترل، تعادل و ریشه کنی ارگانیسمهای عفونتزا را بدون آسیب جدی به بافتهای میزان بر عهده دارد. با این حال، پاسخهای ایمنی ممکن است به طور نا مناسب کنترل شوند و یا به بافتهای میزبان آسیب برسانند. در چنین شرایطی پاسخ طبیعی سودمند، علت بیماری است. در مباحث زیر، به شرح علل مکانیسمهای بیماریهای افزایش حساسیتی می می بردازیم و سپس شرایط خاصی را که در آنها پاسخ ایمنی می مسئول بیماری است، شرح می دهیم.

علل بیماریهای افزایش حساسیتی

پاسخهای ایمنی بیماری البیماریهای ایمنی ممکن است علیه انواع گوناگون اَنتی ژنها ایجاد شوند و یا به علت اختلالات زیر باشند.

خود ایمنی و اکنش علیه آنتی ژنهای خودی. به طور طبیعی، دستگاه ایمنی علیه آنتی ژن خودی واکنش نشان نمی دهد که که همه این پدیده تحمل خودی نام دارد و نشان می دهد که همه ما آنتی ژنهای خودی را تحمیل می کنیم. گاهی تحمیل خودی شکست می خورد و این امر به واکنش علیه سلول های خودی و بافتها می انجامد که خودایمنی نام دارد. بیماری که علت خودایمنی ایجاد می شوند، بیماری خود ایمنی نام دارند. بعداً در این فصل در مورد مکانیسم خود ایمنی نام دارند. بعداً در این فصل در مورد مکانیسم ایجاد تحمل خودی و خود ایمنی بحث خواهیم نمود.

· واكنش عليه ميكروبها. واكنشهاى مختلفي عليه آنتیژنهای میکروبی ایجاد میشود که میتواند بیماری ایجاد کند. در برخی موارد، واکنش بیشازحد رخ میدهد و یا آنتیژن میکروبی به نامعمولی باقی میماند. اگر آنتی بادی ها در برابر چنین آنتی ژنهایی ایجاد و به آن متصل شوند، مى توانند به توليد كمپلكس ايمنى بيانجامد. اين كمپلكس ایمنی در بافتها انباشت شده و سبب التهاب می شود. مكانيسم گلولومرولونفريت به دنبال عفونت استرپتوكوكي به همین شکل است (فصل ۱۴). پاسخ سلولهای T دربرابر میکروبهای مقاوم می تواند منجر به افزایش التهاب شدید و گاهی تشکیل گرانولوم شود (فصل ۳). این امر علت آسیب بافتی در سل و سایر عفونتها است. به ندرت ممکن است آنتیبادیها یا سلولهای T واکنشدهنده با میکروب، با بافتهای میزبان نیز واکنش متقاطع دهند و تصور می شود این واکنشها، اساس بیماری روماتیسمی قلب را تشکیل دهند (فصل ۱۱). گاهی اوقات پاسخ ایمنی مسبب بیماری ممکن است کاملاً طبیعی باشد، اما در روند ریشه کن نمودن عفونت، بافتهای میزبان اَسیب ببیند. در هپاتیت ویروسی، ویروسی که سلولها را آلوده میکند سیتویاتیک نیست اما به صورت بیگانه در دستگاه ایمنی شناسایی می شود. سیتوپاتیک نیست، اما بهصورت بیگانه در دستگاه ایمنی شناسایی می شود. سلولهای T سیتوتوکسیک، تلاش می کنند تا سلول های عفونی را ازبین ببرند و این پاسخ ایمنی طبیعی به سلولهای کبدی آسیب میرساند.

واکنش در برابر آنتی ژنهای محیطی. اغلب افراد سالم واکنش شدیدی در برابر آنتی ژنهای شایع محیطی نشان نمی دهند (نظیر گردوغبار، شورههای حیوانات یا مایتهای خانگی) اما تقریباً ۲۰٪ مردم نسبت به این مواد «حساسیت یا آلرژی» دارند. آلرژیها بیماریهایی هستند که به دنبال پاسخ ایمنی نامعمول علیه گروهی از آنتی ژنهای غیر عفونی و بی ضرر ایجاد می شود که همه افراد با آنها در تماسند اما تنها عدهای به آن پاسخ می دهند.

در همه این شرایط، آسیب بافتی به علت مکانیسمهای مشابهی که به طور طبیعی عفونت را تخفیف میدهند و شامل آنتیبادیها، لنفوسیتهای T اجرایی و سایر سلولهای اجرایی هستند، ایجاد می شود. از آنجا که محرک چنین پاسخهای ایمنی و طبیعی به سختی از بین می رود (نظیر آنتی ژنهای خودی، میکروبهای ثابت یا آنتی ژن محیطی) و دستگاه ایمنی حلقههای بازخورد مثبت داخلی متعددی دارد (مکانیسمهای تقویت)، با شروع پاسخ ایمنی پاتولوژیک، کنترل یا پایان دادن به

آن مشکل است. بنابراین، بیماریهای افزایش حساسیتی، مزمن، غالباً ناتوانکننده و از نظر درمانی بحث برانگیز هسسند. از آنجا که التهاب به ویژه نوع مزمن آن، جزء اصلی بیماریزایی این اختلالات است، گاهی آنها را تحت عنوان بیماریهای التهابی با و اسطه ایمنی طبقه بندی میکنند.

انواع بیماریهای افزایش حساسیتی

واکنشهای افزایش حساسیت به طور معمول براساس مکانیسم ایمنی اصلی مسئول آسیب به چهار زیر گروه تقسیم می شوند. سه مورد آنها به علت آسیب با واسطه آنتی بادی بوده، در حالی که مورد چهارم با واسطه سلول T است (جدول ۲–۵). دلیل انتخاب این روش طبقه بندی آن است که دانستن مکانیسم آسیب ایمنی غالباً وسیله خوبی برای پیش بینی تظاهرات بالینی است و می تواند به درمان نیز کمک کند. با این حال، این طبقه بندی بیماری های با واسطه ایمنی کامل نیست، چرا که واکنشهای ایمنی متعددی ممکن است در یک بیماری وجود داشته باشند.

- در افزایش حساسیت فوری (نوع I) که معمولاً آلرژی نامیده می شود، آسیب به واسطه ی سلولهای T_{H^2} ، آنتی بادیهای IgE، و ماست سلها وسایر لکوسیتها ایجاد می شود. ماست سلها واسطههایی را آزاد می کنند که بر روی عروق خونی و عضلات صاف مؤثرند؛ همچنین سیتوکینهایی تولید می کنند که سلولهای التهابی را فراخوانده و فعال می کنند.
- اختلالات با واسطه آنتیبادی (افزایش حساسیت نوع II) توسط آنتیبادیهای IgG و IgM که به آنتیژنهای ثابت سطح سلولها متصل میشوند، ایجاد میشوند. آنتیبادیها یا با القای فاگوسیتوز یا تجزیه سلولها، آنها را از بین میبرند یا با القای التهاب، منجر به آسیب بافتی میشوند. آنتیبادیها همچنین ممکن است با عملکرد سلولهای تداخل ایجاد کرده، و بدون آسیب سلولی یا بافتی، ایجاد بیماری کنند.
- در اختلالات به واسطه مجموعههای ایمنی (افزایش حساست نوع III)، آنتیبادیهای IgG و IgM به آنتیژنهایی که معمولاً در گردش خوناند متصل شده، و مجموعههای آنتیژن _ آنتیبادی را میسازند که در بسترهای عروقی رسوب کرده، و باعث القای التهاب میشوند. لکوسیتهای فراخوانی شده (نوتروفیلها و مونوسیتها)؛ رهاسازی آنزیمهای لیزوزومی و تولید رادیکالهای آزاد سمی، باعث آسیب بافتی میشوند.

جدول ۲-۵ مکانیسمهای واکنشهای افزایش حساسیت

اختلال پروتوتايپ	ضايعه هيستوپا تولوژيک	مکانیسمهای ایمنی	نوع
أنافيلاكسى؛ ألرژى؛ أسم	اتساع عروقي، خيز، انقباض عضله	تولید آنتی بادی IgE + رها شدن فوری	افزایش حساسیت فوری (نوع
برونشیال (انواع آتوپیک)	صاف، توليد موكوس أسيب بافتى،	آمین های وازواکتیو و سایر واسطهها از	(I
	التهاب	ماست سلها؛ فراخوانی سلولهای التهابی	
		در ادامه فرآیند	and all all and a second
آنمی همولیتیک خودایمنی؛	فاگوسیتوز و لیز سلولها، التهاب،	تولید IgM, IgG ← اتصال به آنتیژن بـر	افزایش حساسیت با واسطه
سندرم گود پاسچر	در بسرخسی بسیماریها اخستلال	روی سلول یا بافت هدف 🖚 فاگوسیتوز یا	آنتی بادی (نوع II)
	عملکرد بدون آسیب سلولی یا	لیز سلول هدف به وس <mark>یله کمپلما</mark> ن فعال	
	بافتی ایجاد می <mark>شود</mark> .	شـده یـا گـیرندههای Fc فـراخوانی	
		لكوسيتها	
لوپوس اريتماتو سيستميك؛	التهاب، واسكوليت نكروزان	تجمع کمپلکسهای آنتیژن ـ آنـتیبادی	افزایش حساسیت با واسطه
برخی اشکال گلومرولونفریت؛	(نکروز فیبرینوٹید)	 → فعال شدن کمپلمان → فراخوانی 	کم <mark>پلکس ا</mark> یمنی (نوع III)
بیماری سرم؛ واکنش ار توس		لكوسيتها توسط محصولات كميلمان و	
		گیرندههای Fc ← رهاشدن آنزیمها و سایر	
		مولکولهای سمی	
درم <mark>اتیت تـماسی؛ اسکـلرو</mark> ز	انفیلتراسیون سلولی دور عروقی،	لنفوسیتهای T فعالشده → (۱) رها شدن	افزا <mark>یش حسا</mark> سیت با واسطه
متعدد؛ دیابت نوع ۱؛ سل	خیز، تشکیل گرانولوم، تخریب	سيتوكينها، التهاب و فعال شدن ماكروفاژ؛	سلول (نوع IV)
	سلول	T سمیت سلولی با واسطه سلول T	

افزایش حساسیت با واسطه سلول (نوع IV) عمدتاً ناشی از پاسخهای ایمنی هستند که طی آنها لنفوسیتهای زیرمجموعه T_H 1 و T_H 1 سایتوکینهایی تولید می کنند که التهاب را تحریک نموده و نوتروفیلها و ماکروفاژها را فعال می کنند (این سلولها سبب بروز آسیب بافتی می شوند). CD81 ممکن است با از بین بردن مستقیم سلولهای میزبان نیز به ایجاد آسیب کمک کنند.

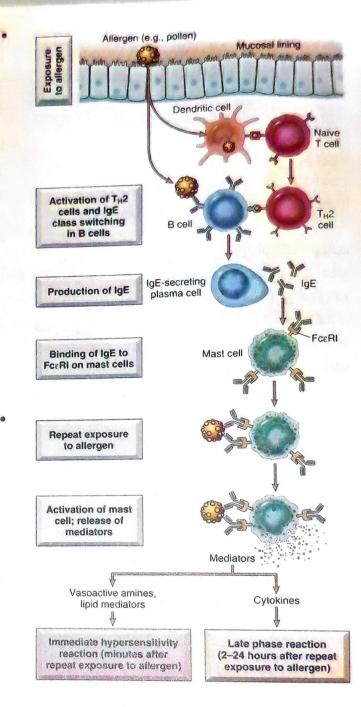
افزایش حساسیت فوری (نوع I)

افزایش حساسیت فوری، یک پاسخ بافتی است که به سرعت (نوعاً ظرف چند دقیقه) و به دنبال واکنش آلرژن با آنتیبادی IgE که قبلاً به سطح ماست سلها متصل شده است، رخ می دهد. واکنش با ورود یک آنتیژن که آلرژن نامیده می شود، شروع می شود. بسیاری از آلرژنها، مواد محیطی هستند که بعضی افراد مستعد ایجاد پاسخ ایمنی علیه آنها می باشند. سلولهای T_H و T_H مسئول ایجاد ایمنی علیه آنها می باشند. سلولهای واکنش، می باشند. واکنش تظاهرات بالینی و پاتولوژیک این واکنش، می باشند. واکنش افزایش حساسیت نوع T_H ممکن است به صورت یک واکنش موضعی که صرفاً آسیب دهنده است رخ دهد (مثل رینیت فصلی، مونجه)، یا شدیداً موجب ناتوانی فرد شود (آسم)، و یا حتی کشنده باشد (آنافیلا کسی).

توالی وقایع در واکنش افزایش هساسیتی فوری

اغلب واکنشهای افزایش حساسیتی توالی پاسخهای سلولی مشابهی را دنبال میکنند (شکل ۱۲–۵).

• فعالیت سلولهای $T_{
m H}$ و تولید آنتی بادی IgE. ألرژنها با استنشاق، بلع یا تزریق وارد بدن می شوند. عواملی که با یاسخ قوی T_H^2 به آلرژنها در ارتباطاند شامل راه ورود، دوز، مزمن بودن تماس با آنتیژن و آرایش ژنتیکی میزبان هستند. این که آیا مواد آلرژن هم خصوصیات ساختاری یا شیمیایی خاصی دارند که به آنها توانایی برانگیختن پاسخ TH2 را می دهدیا نه، هنوز مشخص نیست. افزایش حساسیت فوری واکنش پروتوتایپ با واسطه $T_{
m H}$ است. سلولهای $T_{
m H}$ که تحریک شدهاند، سیتوکینهای متعددی را ترشح میکنند و مسئول سلولهای B اختصاصی برای آلرژنها را تحریک میکند و تغییر زنجیره سنگین به IgE رخ داده و این ایزوتیپ ايمونوگلوبوليني ترشح مي شود. 5- IL ائوزينوفيل هاي دخيل در واکنش را فعال می کند. 13-IL روی سلولهای اپی تلیال $T_{\rm H}$ 2 عمل می کند و سبب ترشح موکوس می گردد. سلولهای غالباً در پاسخ به کموکاینهای موضعی به محل واکنش مىروند. ائوتاكسين از جمله اين كموكاينها است كه ائوزينوفيلها را به همان محل مي كشاند.



شیکل Y-1 تسوالی وقسایع افسزایش حسساسیتی فوری (نبوع ۱). واکنشهای افزایش حساسیتی فوری بیا حضور یک آلرژن محرک پاسخهای T_{H}^2 و تولید IgE در افرادی که از نظر ژنتیکی حساسانید، آغاز می شود. IgE به گیرندههای FceRI) Fc سطح ماست سلها متصل شده و در صورت تماس مجدد با آنتی ژن، این سلولها میانجی هایی ترشح می کنند که مسئول تظاهرات پاتولوژیک افزایش حساسیت فوری هستند.

حساس شدن ماست سل ها به وسیله آنشی بادی IgE. ماست سلها از مغز استخوان منشأ مىگيرند و در بافتها پراکندهاند. این سلولها غالباً نزدیک عروق خونی و اعصاب و در نواحی زیر اپی تلیوم هستند. ماست سلها گیرنده با تمایل بالا برای بخش Fc زنجیره سنگین € تولید میکنند که FceRI نام دارد. با وجود اینکه غلظت سرمی lgE بسیار اندک است (۱-۱۰۰µg/mL)، تمایل گیرنده FceRI ماست سلها بسيار بالاست و هميشه توسط IgE پر شده است. ماست سلهای تحملکننده أنتی بادی به ایجاد واکنش در صورت اتصال آنتیژن خاصی به مولکولهای آنتیبادی حساس هستند. بازوفیلها، سلولهایی در گردش اند که شبیه ماست سلها می باشند، و FceRI را نیز بروز می دهند، اما نقش أنها در اغلب واكنشهاي افزايش حساسيت فوري مشخص نشده است (زیرا این واکنشها در بافتها رخ می دهند نه در گردش خون). نوع سوم سلول های نمایش دهنده FceRI الوزينوفيلها هستند كه غالباً در اين واكنش ها حاضراند.

فعالیت ماست سل و آزادسازی میانجی ها. وقتی افرادی که به دلیل تماس با یک آلرژن به آن حساس شدهاند، دوباره در تماس مجدد با آن قرار گیرند، آلرژن به مولکول های متعدد IgE اختصاصی روی ماست سل ها و معمولاً در نزدیکی محل ورود آلرژن اتصال می یابد. هنگامی که این مولکول های IgE اتصال متقاطع می یابند، یک سری پیغامهای بیوشیمیایی در ماست سل ها ایجاد می شوند.

این پیامها منجر به ترشح واسطههای گوناگون از ماست سلها میشود. سه گروه از میانجیها، مهمترین انواع در واکنشهای افزایش حساسیت فوری گوناگون هستند:

• آمینهای گشادکننده عروقی آزادشده از ذخایر گرانولی. گرانولهای ماستسلها، حاوی هیستامین هستند که در عرض چند ثانیه تا چند دقیقه پس از فعال شدن ترشح می شود. هیستامین سبب گشادی عروق، افزایش تراوایی عروقی، انقباض عضلات صاف و افزایش ترشح موکوس می شود. سایر واسطههایی که فوراً آزاد می شوند شامل موارد زیر می باشند: عوامل کموتاکتیک برای نوتروفیلها و اثوزینوفیلها، و نیز پروتئازهای خنثی (مثلاً تریپتاز ۱)، که ممکن است بافتها را تخریب کرده و همچنین کینینهایی را تولید کند و اجزای کمپلمان را بشکند تا عوامل التهابی و

کموکتیک بیشتری تولید شوند (مثلاً C5a) (فصل ۳). این گرانولها همچنین حاوی پروتئوگلیکانهای اسیدی (هپارین، کندروئیتین سولفات) هستند که به نظر میرسد نقش اصلیشان این است که نوعی ماتریکس ذخیرهای برای آمینها هستند.

سیتوکین ها. فعال شدن ماست سل ها به ساخت و ترشح سیتوکین های متعددی می انجامد که برای واکنش مرحله دیررس اهیمیت دارند. TNF و کموکین ها از دسته سیتوکین ها هستند که لکوسیت ها را فعال نموده (فصل Υ) و Γ و Γ که واکنش ایمنی آغاز شده با Γ را تقویت می کنند را تحریک می کند.

مشخصاً واکنشهای افزایش حساسیت فوری، برای انسان ناراحتی و بیماری ایجاد نمی کنند. پاسخ TH2، نقش مهمی را در محافظت علیه عفونتهای انگلی ایفا می کند. آنتی بادی های IgE کرمها را مورد هدف قرار می دهند، تا توسط ائوزینوفیلها و ماست سلها از بین بروند. ماست سلها همچنین در دفاع علیه عفونتهای باکتریایی نیز دخیل اند. همچنین ماست سلها می توانند با رهاسازی پروتئازهای گرانولی ای که سموم را کاهش می دهند، در برابر برخی از مارهای سمی هم محافظت ایجاد کنند. این که چرا چنین پاسخهای مفیدی، توسط آنتی ژنهای بی آزار محیطی به شکل نامناسبی فعال شده و منجر به بروز بی آزار محیطی به شکل نامناسبی فعال شده و منجر به بروز آلرژی می شود، هنوز مشخص نیست.

ايبار آلرژي

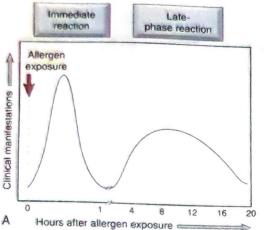
مستعد بودن به پاسخهای از دیاد حساسیت فوری، به لحاظ ژنتیکی

تعریف شده است. گرایش افزایش یافته برای ایجاد واکنشهای از دیاد حساسیت را آتوبی مینامند. افراد آتوپیک معمولاً \mathbf{EE} بیشتری سرم بالاتر و همچنین سلولهای \mathbf{T}_{H}^2 تولیدکننده \mathbf{L}_{H}^4 بیشتری دارند. سابقه خانوادگی مثبت در ۵۰٪ افراد آتوپیک یافت می شود. اساس استعداد خانوادگی آتوپی روشن نیست اما ژنهایی در استعداد به آسم و سایر آتوپیها دخالت دارند؛ و شایی نظیر: ژنهای کدکننده مولکولهای \mathbf{HLA} سیتوکاینها (آنهایی که پاسخهای \mathbf{T}_{H}^2 را کنترل می کنند)، جزئی از \mathbf{T}_{H}^2 و (remodeling) بافتی راههای هوایی نقش دارد).

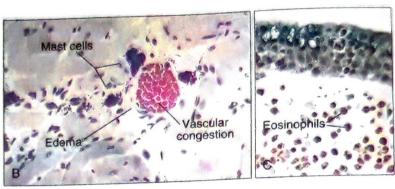
عوامل محیطی نیز در ایجاد بیماریهای آلرژیک مهماند، مواجهه با آلایندههای محیطی در جوامع صنعتی، بسیار شایع است و این مواجهه، عامل مستعدکننده مهمی برای آلرژی به شمار میرود. جالب است بدانید که سگها و گربههایی که در محیطهای انسانی زندگی میکنند نیز دچار آلرژی میشوند، در حالی که شامپانزههایی که در حیات وحش زندگی میکنند، عالی که شامپانزههایی که در حیات وحش زندگی میکنند، عالی که شامپانزههای که در حیات وحش زندگی میکنند، عالی زخم مشابهت ژنتیکی بیشتر به انسان، دچار آلرژی در ابتلا به آلرژیها، عوامل محیطی مهمتر از ژنتیک میباشند. عفونتهای ویروسی راههای هوایی، آغازگری (trigger) مهم برای آسم برونشی به شمار میروند (فصل ۱۳). عفونتهای باکتریایی پوستی، قویاً با درماتیت آتوپیک همراهی دارند.

برآورد می شود که جرقهٔ اولیهٔ ۳۰–۲۰٪ واکنشهای ازدیاد حساسیت فوری، تحریکات غیرآنتی (نظیر دمای بسیار بالا یا بسیار پایین و ورزش) زده می شود و درنتیجه شامل سلولهای T_{H} یا T_{H} نمی شود. این باور وجود دارد که در این موارد، ماست سلها به طرزی غیرطبیعی، نسبت به فعال شدن توسط تحریکات غیرایمنی مختلف، حساس اند.

بروز بسیاری از بیماریهای آلرژیک، در کشورهای درحال توسعه، در حال افزایش است و به نظر میرسد که این افزایش، با کاهش عفونتهای اول زندگی، ارتباط دارد. این مشاهدات منجر به ارائه تئوری به نام تئوری بهداشت شد. این تئوری میگوید که مواجهه با آنتیژنهای میکروبی در کودکی و حتی زمان پیش از تولد، موجب میشود که سیستم ایمنی به نحوی آموزش ببیند که از پاسخهای ایمنی بعدی علیه آنتیژنهای محیطی معمول، جلوگیری به عمل آید. بنابراین رعایت بهداشت زیاد در بچگی، جلوگیری به عمل آید. بنابراین رعایت بهداشت زیاد در بچگی، مواجهه با آنتیژن در اوایل زندگی، از ایجاد آلرژی در سالهای بعد جلوگیری میکند، در یک مطالعه دیده شد که مواجهه دادن شیرخواران با بادام زمینی، موجب کاهش بروز آلرژی به بادام



فصا



شیکل ۱۳-۵ مراحل واکنش های افزایش حساسیت فوری. (A)کینتیک واکنش های فوری و دیررس. واکنش عروقی فوری عضله صاف به آلرژنها در عرض چند دقیقه پس از تماس ایجاد می شود (تماس با آلرژن در افراد قبلاً احساس شده) و واکنش مرحله دیررس در عرض ۲ تا ۲۴ ساعت رخ می دهد. واکنش فوری (B) با اتساع عروقی، احتقان، خیز و واکنش مرحله دیررس مشخص می شود. (C) با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل، نوتروفیل و سلول های ۲ مشخص می گردد.

تظاهرات باليني و باتولوژيک

به طور معمول، واکنشهای که توسط IgE تحریک می شوند، دو مرحله مشخص و مجزا دارند (شکل ۱۳-۵). (۱) پاسخ فوری که توسط محتویات گرانولهای ماست سلها و واسطه لیپیدی تحریک می شود، و در آن عروق گشاد شده و مایع از آنها نشت می کند و عضلات صاف منقبض می شوند. این پاسخ معمولاً بین ۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از تماس با آلرژن شروع شده، و تا ۶۰ دقیقه فروکش میکند؛ و (۲) یک واکنش فاز تأخیری ثانویه که عمدتاً توسط سیتوکینها تحریک می شود؛ معمولاً ۲ تا ۸ ساعت بعد شروع شده و ممكن است چندين روز طول بكشد. در اين واكنش، التهاب و تخريب بافتى (مثلاً تخريب سلولهاى ابي تليال مخاطي) اتفاق مي افتد. سلول هاي التهابي غالب در واكنش فاز تأخيري، نوتروفيلها، ائوزينوفيلها و لنفوسيتها (خصوصاً سلولهای T_H2) هستند، کموکینهای مختلفی نوتروفیلها را فرا میخوانند؛ نقش نوتروفیلها در التهاب، در فصل ۳ شرح داده شد. ائوتاکسینها و سایر کموکینهای آزاد شده از اپی تلیوم، ائوزینوفیلها را فرا خوانند، این سلولها آثار مهمی در تخریب بافتی در پاسخ فاز تأخیری دارند. ائوزینوفیلها، پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی ائوزینوفیلی را تولید می کنند، که برای سلولهای اپی تلیال سمی هستند. همچنین ائوز بنوفيل ها، LTC4 و عامل فعال كننده بلا كتى را ترشح مى كنند که القاکننده التهاباند. سلولهای T_{H}^{2} سیتوکینهایی را تولید می کنند که فعالیتهای مختلفی دارند که پیش تر توضیح داده شد _ این لکوسیتهای فراخوانی شده می تواند پاسخهای التهابی را

تقویت کرده و آنها را حفظ کنند، حتی در شرایطی که تماس با آلرژن دیگر ادامه ندارد. به علاوه، لکوسیتهای التهابی مسئول بیشترین قسمت آسیب اپی تلیالی هستند که در افزایش حساسیت فوری دیده می شود. از آن جایی که التهاب یک جزء اصلی در بسیاری از بیماری های آلرژیک (به طور خاص آسم و درماتیت آتوپیک) است، درمان آن شامل داروهای ضد التهاب مثل کورتیکواستروئیدها، می باشد.

یک واکنش افزایش حساسیتی فوری ممکن است به صورت یک بیماری سیستمیک، یا یک واکنش موضعی تظاهر پیدا کند (جدول ۳–۵). معمولاً نوع واکنش، بستگی به محل تماس با آنــتیژن دارد. به طور سیستمیک در معرض آنـتیژنهای پروتئینی قرار گرفتن [(مثلاً در اثر نیش زنبور) یا داروها (مثلاً پنیسیلین)] ممکن است منجر به بروز آنافیلاکسی سیستمیک شود. در یک میزبان حساس، در عرض چند دقیقه از تماس با آنتیژن، خارش، کهیر، اریتمهای پوستی ظاهر میشوند. از مدت کوتاهی پس از آن، انقباض برونشی در ریهها و ترشح بیش از حد موکوس رخ داده که منجر به نارسایی تنفس عمیقی میشوند. ادم حنجره میتواند با ایجاد انسداد در راه هوایی فوقانی، اوضاع را وخیمتر کند. به علاوه، تمام عضلات لوله گوارش نیز ممکن است درگیر شوند، که منجر به بروز استفراغ، کرامپهای شکمی و اسهال میشود. در صورت عدم مداخله فوری، ممکن است اتساع عروقی سیستمیک و افت فشار خون (شوک آنافیلاکسی)

بالون ، تا مقالهایی از اختلالاتی که به وسیلهٔ از	دیاد حساسیت فوری ایجاد می شوند
سندرم باليني	تقالم التريال والترام وي
أنافيلاكسى (مى تواند توسط داروها، نيش زنبور و غذا ايجاد شود)	کاهش فشارخون (شوک) به علت گشاد شدن عروق؛ انسداد راههای هوایی به علت ادم حنجره
	انسداد راههای هوایی به علت افزایش فعالیت ماهیچههای صاف برونشی؛ التهاب و آسیب بافتی به علت واکنش فاز تأخیری
رینیت الرژیک، سینوزیت (تب یونجه)	اف ایش ت شح موکوس ، التهاب راههای هوایی فوقانی و سینوسها
آلرژیهای غذایی	افزایش پریستالتیسم به علت انقباض ماهیچههای روده ای که به تهوع و اسهال منجر می شود

رخ دهد، بیمار به سمت کلاپس عروق و مرگ در عرض چند دقیقه پیش برود. واکنشهای موضعی عموماً هنگامی رخ می دهند که آنتیژن، به جایگاه خاصی محدود شود، مثلاً پوست (به دنبال تماس)، لوله گوارش (به دنبال بلع)، یا ریه (به دنبال استنشاق). درمایت آنویک، آلرژیهای غذایی، تب یونجه، وانواع خاصی از آسم، نمونههایی از واکنشهای آلرژیها می تواند موضعی هستند. با این حال، بلع یا استنشاق آلرژنها، می تواند واکنشهای سیستمیک را برانگیزاند.

افزایش حساسیت وابسته به آنتیبادی (افزایش حساسیت نوع II)

افزایش حساسیت نوع II با واسطه آنتیبادیهایی انجام میشود که بر ضد آنتیژنهای هدف موجود بر سطح سلولها یا سایر اجزاء بافتی به وجود آمدهاند. این آنتیژنها ممکن است مولکولهای طبیعی و ذاتی غشاء سلول یا ماتریکس خارج سلولی باشند، و یا آنتیژنهای خارجی جذب شده باشند (مثلاً یک متابولیت دارویی). این واکنشها، عامل ایجاد بسیاری از بیماریهای مهم هستند (جدول --۵).

مکانیسم بیماریهای با واسطه آنتی باری

آنتیبادیها با هدف قرار دادن سلولها به منظور فاگوسیتوز، فعال کردن دستگاه کمپلمان و یا دخالت در عملکردهای سلولی طبیعی سبب ایجاد بیماری می شوند (شکل ۱۴–۵). اَنتیبادیهای مسئول، نوعاً از دسته آنتیبادیهای با تمایل بالا هستند که قادر به فعال کردن کمپلمان و اتصال گیرندههای Fc فاگوسیتها هستند.

ابسونیز اسیون و فاگوسیتوز. سلولهای در گردش نظیر اریتروسیتها یا پلاکتها هنگامی که با آنتی بادی های خودی پوشیده شوند (اپسونیزاسیون)،با یا بدون وجود پروتئینهای کمپلمان، هدف فاگوسیتوز توسط نوتروفیلها و ماکروفاژها قرار می گیرند (شکل ۱۴۸–۵). این فاگوسیتها، گیرندههایی را برای بخش Fc آنتی بادی IgG و شکست محصولات حاصل از شکست پروتئین کمپلمان دی بروز می دهند. این گیرندهها به ذرات اپسونیزه شده متصل و بلعیده می شوند. سلولهای اپسونیزه شده معمولاً در طحال از بین می روند و این امر دلیل سودمندی اسپلنکتومی در برخی بیماری های باواسطه آنتی بادی را نشان می دهد.

تخریب سلولی با واسطه آنتیبادی و فاگوسیتوز، در شرایط بالینی زیر رخ میدهند: (۱) واکنشهای پیوند، که در آن سلولهای دهنده ناسازگار، با آنتیبادیهای تولید شده در بدن میزبان واکنش میدهند (فصل ۱۲)؛ (۲) بیماری

اخلاصه

افزایش حساسیت فوری (نوع ۱)

- و اکنشهای آلرژبک یا آلرژی نیز نامیده میشوند.
- توسط آنتی ژنی های محیطی (آلرژنها) القا می شود و پاسخهای قوی T_H2 و تولید IgE را در افراد مستعد از نظر ژنتیکی تحریک می کند.
- ا IgE ماستسلها را با اتصال به گیرندههای IgE میپوشاند و تماس مجدد با آلرژن، به اتصال متقاطع IgE و FceRI فعالیت ماستسلها و آزاد شدن میانجیها میانجامد.
- میانجیهای اصلی، هیستامین، پروتئازها و سایر محتویات گرانولی، پروستاگلاندینها، لکوترینها و سیتوکینها هستند.
- میانجیها، مسئول واکنشهای عروقی فوری و واکنشهای عضله صاف و واکنش مرحله دیررس (التهاب) هستند.
- تظاهرات ایمنی ممکن است موضعی یا سیستمیک باشند و از رینیت آزاردهنده مختصر تا آنافیلاکسی کشنده، متغیر باشند.

جدول ۴-۵ مثالهای بیماریهای با واسطه آنتی بادی (افزایش حساسیت نوع II)

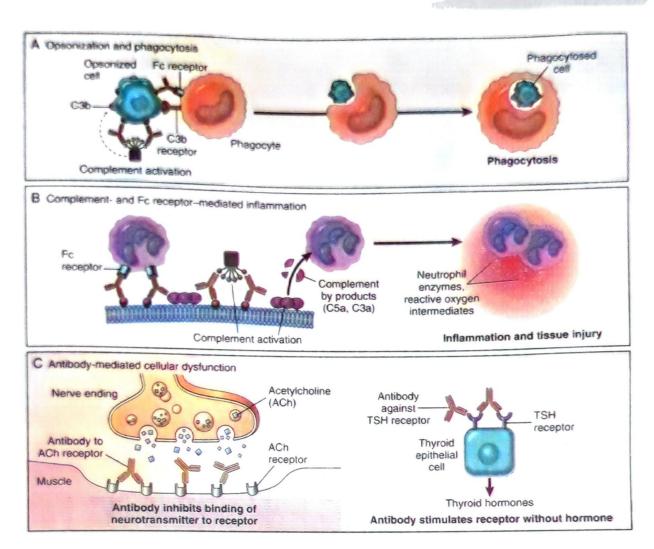
	ي المرايس مساسي وع		
بيماري	أنتى ژن هدف	مكانيسم بيماري	تظاهرات بالینی پاتولوژیک
کــــــمخونی هـــــمولیتیک خودایمن	پروتئینهای غشایی گلبول قرمز	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز اریتروسیتها	هموليز، کهخونی
پـورپورای تـرومبوسیتوپنیک خودایمن	پروتئینهای غشای پلاکت (اینتگرین gpIIb/IIIa)	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکتها	خونریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئینهای اتصالات بین سلولی سلولهای اپیدرم (دسموگلینها^)	فعالیت با واسطه آنتیبادی پروتئازها، گسستن پیوندهای بین سلولی	وزیکولهای پوستی (بول)
واسكوليت با واسطه ANCA	پروتئینهای گرانول نوتروفیل که تصور مـیشود از نـوتروفیلهای فـعال شـده ترشح شدهاند	تخليه نو تروفيلها و التهاب	واسكوليت
سندرم گود پاسچر	پروتئین غشای پایه گلومرولهای کلیه و حبابچههای ریوی	التهاب با واسطه کمپلمان و گیرنده Fc	نفریت، خونویزی ری <mark>وی</mark>
تب روماتیسم <i>ی</i> حاد	آنتیژن غشای سلولی استرپتوکوکها، آنتیبادی با آنتیژن میوکارد واکنش متقاطع میدهد	التهاب، فعاليت ماكروفاژ	میوکاردیت، آر تریت
میاستنی گراویس	گیرنده استیل کولین	آنتی بادی اتصال استیل کولین را مهار می کند، گیرنده ها تنظیم کاهشی	ضعف عضلاني، فلج
بسیماری گسریوز (پسرکاری تیروئید <mark>)</mark>	گیرنده TSH	تحریک گیرندههای TSH بـا واسـطه اَنتیبادی	پرکاری تیروئید
کمخونی وخیم	عامل داخلی سلولهای پاریتال معده	خنثی سازی عامل داخلی، کاهش جذب ویتامین B12	اریـــتروپوئز غــیرطبیعی، کمخونی

هـمولیتیک نــوزاد (اریــتروبلاستوز جــنینی)، کـه در آن آنتی بادی های IgG علیه گلبول های قرمز جنین ساخته شده در مادر، از جفت عبور کرده و گلبولهای قرمز جنین را تـخريب مـے کنند (فصل ۷)؛ (۳) تـرومبوسيتوپني، آگرانولوسیتوز و آنمی همولیتیک خودایمنی، که در آنها اشخاص عليه سلولهاي خوني خودشان، أنتي بادي می سازند (فصل ۱۲)؛ (۴) واکنشهای دارویی خاص، که در آنها یک دارو به پروتئینهای خاص از غشای پلاسمایی گلبولهای قرمز متصل شده، و أنتیبادیهایی علیه مجموعه دارو _ پروتئین تولید می شود.

التهاب. أنتي باديها به أنتي ژنهاي سلولي يا بافتي متصل شده و دستگاه کمیلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال میکنند (شکل ۱۴B –۵) محصولات فعالیت کمپلمان اعمال مختلفی دارند (شکل ۱۱-۳، فصل ۳ را ببینید)؛ بهطور مثال آنها، نوتروفیلها و مونوسیتها را به کار میاندازند و سبب التهاب در بافتها مى شوند. لوكوسيتها همچنين ممكن است با استفاده از گیرنده Fc که آنتی بادی های متصل شده

را شناسایی میکند، فعال گردند. التهاب با واسطه آنتی بادی، مسبب ایجاد آسیب بافتی در بعضی انواع گلومرولونفریت، رد پیوند عروقی در پیوند اعضا، و سایر اختلالات، می باشد. اختلال عملکرد سلولی با و اسطه آنتی بادی. در برخی موارد، أنتى بادى هاى عليه گيرنده هاى سطح سلول، أسيب ديده و یا عملکرد سلولی را بدون ایجاد اَسیب سلولی یا التهاب نامنظم میکنند (شکل ۱۴C ۵) در میاستنی گراویس، آنتی بادی های علیه گیرنده استیل کولین، در صفحات انتهایی حرکتی ٔ عضلات اسکلتی انتقال عصبی عضلانی را مهار می کنند و منجر به ضعف عضلانی می شوند. همچنین أنتى بادىها مى توانند سبب تحريك نامناسب عملكرد سلولی شوند. در بیماری گریوز، آنتی بادی ها علیه گیرنده هورمون محرک تیروئید، سبب تحریک سلولهای اپی تلیال تیروئید جهت ترشح هورمونهای تیروئیدی میشوند که به هيپرتيروئيديسم ميانجامد. آنتي باديها عليه هورمونها و

²⁻ motor end plates



شیکل ۱۴-۵ مکانیسم های آسیب با واسطه آنتیبادی. (A) اپسونیزاسیون سلولها توسط آنتیبادیها و اجزای کمپلمان و بلع سلولهای اپسونیزه توسط فاگوسیتها و محصولات تجزیهای کمپلمان (C) آنتیبادیهای توسط فاگوسیتها و محصولات تجزیهای کمپلمان (C) آنتیبادیهای ضدگیرنده عملکرد طبیعی گیرنده ها را مختل میکنند. در چنین مواردی، آنتیبادی علیه گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH)، سلولهای تیروئیدی را در بیماری گریوز فعال میکند و آنتیبادی علیه گیرنده استیل کولین (ACh)، انتقال پیام عصبی عضلانی را در میاستنی گراویس مختل میکند.

سایر پروتئینهای ضروری می توانند سبب مهار یا خنثی نمودن عملکرد این مولکولها شده و اختلال عملکردی به وجود می آورند.

افزایش حساسیت با میانجیگری کمپلکس ایمنی (افزایش حساسیت نوع III)

کمپلکسهای آنتیژن ـ آنتیبادی (ایمنی) در گردش می توانند در عروق خونی رسوب کنند و منجر به فعال شدن کمپلمان و التهاب حاد گردند. در بسیاری از مواقع، این مجموعهها در محلهایی که آنتیژن از قبل در آن جا 'کاشته شده' تشکیل می شوند (این مجموعهها، مـجموعههای ایسمنی درجا نامیده می شوند). آنتیژنهای تشکیل دهنده مجموعههای ایمنی می توانند خارج (مثل یک یروتئین بیگانه که تزریق شده یا توسط یک میکروب

عفونی تولید شده)، یا داخلی (در صورتی که شخص، علیه آنتیژنهای خودش آنتیبادی تولید کند - خودایمنی) باشند مثالهایی از بیماریهای با واسطه مجموعه ایمنی، آنتیژنهای درگیر در آنها، در جدول ۵-۵ آمدهاند. بیماریهای با واسطه مجموعه ایمنی گرایش به بروز سیستمیک دارند، اما اغلب کلیهها (گلومرولونفریت)، مفاصل (آرتریت)، و عروق خونی کوچک (واسکولیت) را درگیر میکنند؛ تمام این موارد، محلهای شایع رسوب مجموعههای ایمنی هستند.

بیماریهای سیستمیک ناشی از مجموعههای ایمنی

بیماری حاد سرم یک نمونه بارز از یک بیماری سیستمیک با واسطه مجموعه ایمنی است؛ در گذشته، این بیماری یک عارضه شایع به دنبال تزریق مقادیر زیاد سرم بیگانه به شخص بود

جعول ۵-۵ مثالهای بیناوی های با واسطه کمپلکس ایمنی

بیماری	انتیژن دغیل	تظاهرات باليني باتولوزيك
لوپوس سيستميک اريتماتو	انتی ژنهای هستهای (در گردش یا کاشته شده در کلیه)	نفريت، ضايعات يوسني، أرتريت غيره
گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی	انتیژنهای دیواره سلولی استر پتوکوک، ممکن است در غشای پایه «گلومرول» کاشته شوند	نفريت
پلی آر تریت گرهی	انتی ژن ویروس هپاتیت B در برخی موارد	واسكوليت سيستميك
أر تويت واكنشى	انتی ژن های با کتریایی (پرسینیا)	ارتریت هاد
بیماری سرم	پروتئینهای مختلف ازجمله پروتئین بیگانه سرم (گلوبولین ضد تیموسی اسب)	آر تریت واسکولیت، نفریت
واكنش أرتوس (تجربي)	پروتئینهای بیگانه مختلف	واسكوليت جلدى

(مثلاً سرم حاصل از اسبهای ایمن، که برای ایمنیزایی در برابر دیفتری استفاده میشد)و در عصر جدید، این بیماری ناشایع بوده، و در افرادی رخ میدهد که از اشخاص یا گونههای دیگر آنتیبادی دریافت میکنند، مثل آنتیتیموسیت گلوبین اسب یا خرگوش که برای کاهش سلولهای T دریافتکنندگان پیوند اعضا استفاده میشوند. به هر حال، این بیماری مدلی آموزنده برای یادگیری درباره بیماریهای با واسطه مجموعه ایمنی بود. نوع بیماریزایی بیماریهای سیستمیک با واسطه مجموعه

توع بیماری رایی بیماری های سیستمیک با واسطه مجموعه ایمنی را می توان در سه گروه طبقه بندی کرد (شکل ۱۵–۵).

تشکیل مجموعههای ایمنی. مواجهه با یک آنتیژن پروتئینی، یک پاسخ ایمنی را تحریک میکند که منجربه تولید آنتیبادیها می شود. تولید آنتیبادیها معمولاً یک هفته پس از ورود پروتئین مذکور به بدن، صورت می گیرد. این آنتیبادیها به خون ترشح شده، و در آن جا با آنتیژنهایی که هنوز در گردش هستند واکنش داده، و مجموعههای آنتیژن ـ آنتیبادی را میسازند.

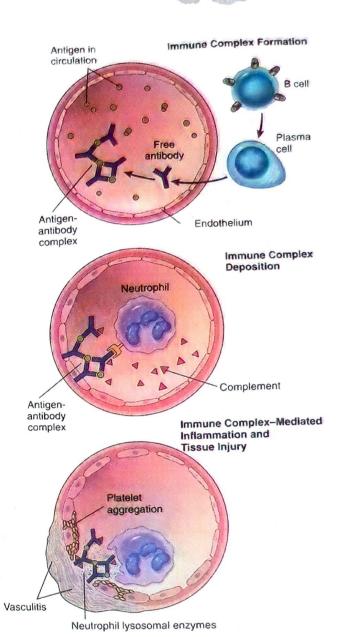
رسوب مجموعههای ایمنی. در مرحله بعدی، مجموعههای انتیژن ـ آنتیبادی در گردش در بافتهای متعددی رسوب میکنند: عوامل تعیینکننده این که آیا مجموعههای ایمنی در بافتها رسوب کرده و بیماری ایجاد کنند یا خیر کاملاً شناخته شده نیست، اما به نظر میرسد تأثیر اصلی مربوط به خصوصیات مجموعهها، و تغییرات موضعی عروق مربوط است. به طور کلی، مجموعههای با اندازه متوسط که هنگام تشکیل شان، آنتیژن خیلی کوچک هستند، بیشترین میزان آسیبرسانی را دارند. اعضایی که در آنها خون با فشار زیادی فیلتر میشود تا سایر مایعات را تشکیل دهد (مثل ادرار و مایع سینوویال) محلهایی هستند که مجموعههای ایمنی تعلیظ شده و رسوب میکنند؛ بنابراین بیمایهای با واسطه مجموعههای

ایمنی، معمولاً گلومرولها و مفاصل را درگیر میکنند.

التهاب و آسیب بافتی. مجموعههای ایمنی هنگامی که در بافتها رسوب کنند، از طریق فعال سازی کمپلمانها و اتصال به گیرندههای Fc لکوسیتها، یک پاسخ التهابی حاد را آغاز میکنند. معمولاً انتیبادیها از نوع IqM یا IqM هستند. رسوب پروتئینهای کمپلمان را میتوان در محل آسیب دید. مصرف اجزای کمپلمان درطی مرحله فعال بیماری منجر به کاهش سطوح سرمی C3 میشود، که میتوان از آن به عنوان نشانهای برای فعالیت بیماری استفاده کرد. در طی این مرحله (حدود ۱۰ برای فعالیت بیماری استفاده کرد. در طی این مرحله (حدود ۱۰ میکند. مجموعههای ایمنی هر جایی که رسوب کنند، آسیب میکند. مجموعههای ایمنی هر جایی که رسوب کنند، آسیب بافتی ایجاد شده، مشابه است. ضایعه التهابی ایجادشده بسته به محل و نوع آن اسامی مختلفی خواهد داشت: در عروق خونی: وسکولیت، در گلومرولوهای کلیه: گلومرولونفریت، در مفصل: را تربت، و غیره.

اريختشناسي

تظاهر ریختشناسی اصلی آسیب با واسطه مجموعه ایمنی، واسکولیت حاد، همراه با نکروز فیبرینوئید در جدار رگ و انفیلتراسیون شدید نوتروفیلی (شکل ۱۲-۳، فصل ۳) میباشد. هنگامی که این مجموعه ها در کلیه رسوب کنند، میتوان آنها را در بررسی با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به صورت رسوبهای گرانولار ایمونوگلوبولینها و کمپلمان، و در بررسی با میکروسکوپ الکترونی بهصورت رسوبهای غنی از الکترون در طول غشای پایهٔ گلومرولی، مشاهده کرد غنی از الکترون در طول غشای پایهٔ گلومرولی، مشاهده کرد (شکل ۲۴-۵ را ببینید).



شیکل ۱۵-۵ بیماری مجموعهٔ ایمنی: سه مرحلهٔ متوالی موجود در القاء بیماریهای سیستمیک و بسته به مجموعه ایمنی (افزایش حساسیت نوع III).

در بیماری سرم حاد که توسط القای دوز بالایی از آنتیژنها به صورت یک جا شروع میشود، ضایعات ایجاد شده، با اثر فاگوسیتوز و کاهش مجموعههای ایمنی، بر طرف میشوند. یک نوع از بیماری سرم مزمن، در اثر تماس مکرر یا طول کشیده با یک آنتیژن به وجود می آیند. این اتفاق، در بسیاری از بیماریها مثل کلا کا میدهد _ در SLE پاسخ مداوم آنتی بادی ها به آنتیژنها وجود دارد. در بسیاری بیماریها، خصوصیات آنتیژنها وجود دارد. در بسیاری بیماریها، خصوصیات ریختشناسی و سایر یافتهها، نشان دهندهای رسوب مجموعههای ایمنی هستند، اما آنتیژن محرکشان نا شناخته مجموعههای ایمنی هستند، اما آنتیژن محرکشان نا شناخته

است. گلومرولونفویت غشایی و بسیاری از واسکولیتها در این گروه قرار میگیرند.

بیماری موضعی ناشی از کمپلکس ایمنی (واکنش آرتوس) نمونهای از بیماریهای موضعی ناشی از کمپلکس ایمنی، و اکنش آرتوس است که آن را می توان به صورت یک منطقهٔ نکروز بافتی که در اثر واسکولیت حاد ناشی از کمپلکس ایمنی ایجاد می شود، تعریف کرد. این واکنش را می توان به طور تجربی از طریق تزریق یک آنتیژن به درون پوست حیوانی که قبلاً ایمن شده ایجاد نمود همچنان که آنتیژن، در محلهای تزریق، در دیواره عروق منتشر می شود، مجموعههای ایمنی تشکیل دیواره عروق منتشر می شود، مجموعههای ایمنی تشکیل می شوند، و واکنش التهابی و تظاهرات بافت شناسی مشابه با بیماری سیستمیک با واسطه مجموعه ایمنی را ایجاد می کنند. فیرساز تزریق به اوج خود می رسد، در این هنگام در محل تزریق پس از تزریق به اوج خود می رسد، در این هنگام در محل تزریق ادم قابل مشاهده همراه با خونریزی شدیدی رخ می دهد که گاه با

خلاصه

بیماریزایسی بیماریهای ایسجاد شده توسط آنتیبادیها و کمپلکسهای ایمنی

- آنتیبادیها می توانند سلولها را با یا بدون پروتئینهای کمپلمان بپوشانند (اپسونیزه کنند) و این سلولها را هدف فاگوسیتوز توسط فاگوسیتها (ما کروفاژها) قرار دهند. این سلولها سپس گیرندههایی را برای انتهای Fc ایمونوگلوبولین IgG و پروتئینهای کمپلمان بروز میدهند که نتیجه آن از بین بردن سلولهای ایسونیزه است.
- آنتیبادیها و کمپلکسهای ایمنی در بافتها و عروق خونی انباشت شده و واکنش التهابی حادی را با فعال کردن کمپلمان، آزاد کردن محصولات آنها یا استفاده از گیرندههای Fc لکوسیتها، ایجاد میکنند. پاسخ التهابی سبب آسیب بافتی میشوند.
- آنتیبادیها میتوانند به گیرندههای سطح سلول یا مولکولهای ضروری متصل شوند و سبب اختلال عملکردی بدون آسیب سلولی گردند. (از طریق مهار یا فعال شدن تنظیم نشده).

جعول محمد بيماري هاي با واسطه سله ل T

The state of the s			and the second s
		اخـــتصاصیت سـلولهای ۲	بیماری
تظاهرات باليني	مكانيسمهاي اصلى أسيب بافتي	پاتوژنیک	The state of the s
أرتريت مزمن با التهاب، تخريب	التهاب با واسطه TH17 (و TH1)، نقش	کلاژن؟ پروتئینهای خودی	اُر تریت روما توئید (RA)
غضروف مفصلي	أنتی بادی ها و کمپلکس های ایمنی؟	سيترولينه شده؟	
دمیلینه شدن CNS به همراه	التهاب با واسطه سيتوكينهاي TH17 و	آنتی ژنهای پروتئینی در میلین	مالتيپل اسكلروزيس (MS)
التهاب دور عروقی، فلج	TH1 تـخريب مـيلين تـوسط	(نظیر پروتئین پایه میلین)	
	ماكروفاژهاي فعال شده		
انسولیت (التهاب مزمن در جزایر	التهاب با واسطه سلول T، تخریب	آنتیژنهای سلولهای eta جزایر	ديابت مليتوس نوع I (DMI)
سلولی)، تخریب سلولهای ه	سلولهای جزیرهای توسط CTLها	لوزالمـعده (انسـولين، گـلوتاميک	
ديابت		اسید دکربوکسیلاز، غیره)	
التهاب مزمن روده، انسداد	التهاب با واسطه سیتوکینهای T _H I و	باکتریهای رودهای، آنتیژنهای	بیماری التهابی روده (IBD)
	T _H 17	خودی؟	
پلاکهای مخرب در پوست	التهاب، عمدتاً با واسطه سيتوكينهاي	ناشناخته	پسوريازيس
	T _H 17		
نكروز اپيدرم، التهاب درم به همراه	التهاب با واسطه سیتوکینهای T _H 1 (و	مواد شیمیایی محیطی مختلف	حساسیت تماسی
راش پوستی و تاول	(\$T _H 17	(نظیر اوروشیول از پیچک سمی یا	
		بلوط سمی یا داروهای درمانی)	

^{*} مثالهایی از بیماریهای با واسطه سلول T در انسان فهرست شدهاند. در بسیاری از موارد اختصاصیت سلولهای T و مکانیسمهای آسیب بافتی براساس تشابه آنها با مدلهای حیوانی بیماریها در آزمایشگاه برداشت شدهاند.

بیماریهای با واسطه سلول T (افزایش حساسیت نوع IV)

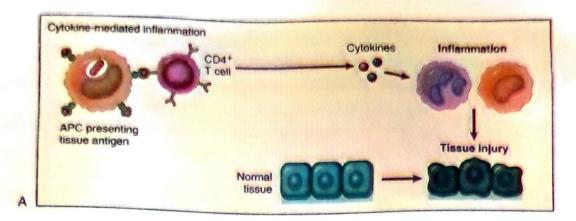
اختلالات خودایمنی مختلف و همچنین واکنشهای پاتولوژیک نسبت به مواد شیمیایی محیطی و میکروبهای پایدار با واسطه سلولهای T ایجاد میشوند (جدول ۶-۵). دو نوع از واکنشهای سلول T، قادرند آسیب بافتی و بیماری ایجاد کنند: (۱) التهاب با واسطه سیتوکینها؛ که سیتوکینها عمدتاً توسط سلولهای T دولید میشوند، و (۲) آسیبرسانی سلولی مستقیم، +CD4 تولید میشوند، و (۲) آسیبرسانی سلولی مستقیم، توسط سلولهای T داکل ۱۶-۵). این گروه از بیماریها از نظر بالینی بسیار مورد توجهاند، زیرا سلولهای T به عنوان پایههای بیماریهای التهابی منزمن بیشتر شناخته میشوند، و بسیاری درمانهای معمول برنامهریزی شده، واکنشهای غیر معمول سلولهای T را هدف قرار میدهند.

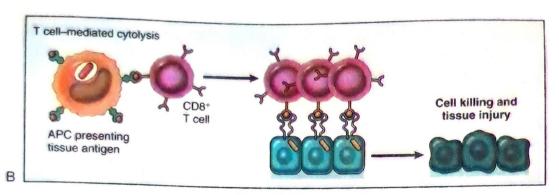
التواب با واسطهٔ سلول T التواب با

در واکنشهای افزایش حساسیت با واسطه سلول T، سیتوکینهایی که سلولهای T تولید میکنند، موجب القای التهاب میشود که ممکن است مزمن یا مخرب شود. نمونه اصلی التهاب با واسطه سلول T، افزایش حساسیت تأخیری (DTH) است. DTH نوعی واکنش بافتی به آنتی ژنها وارد شده) به فرد دارای ایمنی سالم

است. در این واکنش، پس از ورود یک آنتیژن پوست به فردی که از قبل علیه آن آنتیژن ایمنی داشته است، طی ۴۸–۲۴ ساعت، نوعی واکنش پوستی قابل شناسایی ایجاد می شود (به همین دلیل به آن تأخیری می گویند).

همان طور که قبلاً توضیح دادیم، در ارگانهای لنفاوی ثانویه، سلولهای T بکر، با شناسایی آنتیژنهای نمایش داده شده بر سلولهای دندریتیک، فعال می شوند. تحت تأثیر سیتوکینهای مختلف، سلولهای T به سلولهای مؤثر تمایز می یابند (شکلهای ۹-۵ و ۱۰-۵). نوع کلاسیک افزایش حساسیت با واسطه سلول T، نتیجه واکنش سلولهای مؤثر است، اما به خصوص زمانی که نوتروفیلها به میزان زیادی $T_{
m H}1$ $T_{
m H}$ در ترشح التهابی حضور دارند، ممکن است که سلولهای $T_{
m H}$ نیز در واکنش شرکت جویند. سلولهای T_H ، سیتوکینهایی را ترشح می کنند (عمدتاً ۱FN-۷) که مسئول بسیاری از تظاهرات افزایش حساسیت تأخیریاند. ماکروفاژهایی که به وسیله ۱FN م فعال شدهاند (فعال شدن کلاسیک)، موادی را تولید میکنند که میکروبها را تخریب کرده و به بافتها آسیب میزنند، همچنین موادی را ترشح می کنند که سبب پیشبرد التهاب می شود (فصل ۳). سلولهای $T_{
m H}$ 17 فعال شده، ستوکاینهایی را ترشح می کنند که سبب فراخوانی نوتروفیلها و مونوسیتها میشود.



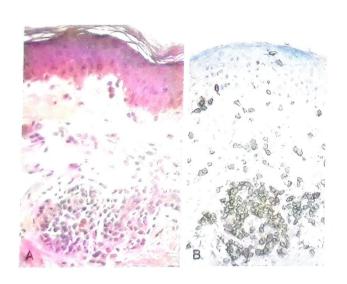


شکل ۱۶-۵ مکانیسم واکنشهای افزایش حساسیت با واسطه سلول T (نوع IV). (A) در واکنشهای افزایش نوع تأخیری سلولهای CD4+ T_H1 (و کانیسم و کانیسم و کانیسم و کنشهای افزایش نوع تأخیری سلولهای بافتی پاسخ کاهی سلولهای با ترشح سیتوکینهای محرک التهاب و فعال نمودن فاگوسیتها که به آسیب بافتی می انجامد به آنتیژنهای بافتی پاسخ می دهند. (B) در برخی بیماریها، سلولهای +CD8 سیتوتوکسیک (CTLs)، سلولهای بافتیای را که آنتیژنهای درون سلولی را بروز می دهند، می کشند.

مثالهای بالینی از واکنشهای التهابی با واسطه سلول +T CD4

مثال کلاسیک TH، و اکنش توبرکولین است (که در بالین به آن PPD تست پوستی می گویند). و اکنش توبرکولین، با تزریق درون سرمی نوعی مشتق پروتئینی خالص شده (توبرکولین)، ایبجاد می شود. توبرکولین، نوعی آنتی ژن باسیل مایکوباکتربوم توبرکلوزیس است که حاوی پروتئین می باشد. در فردی که قبلاً در معرض این آنتی ژن بوده است، قرمزی و ایندوراسیون، ظرف در معرض این آنتی ژن بوده است، قرمزی و ایندوراسیون، ظرف می ۱۲–۸ ساعت ظاهر می شود و طی 77-77 ساعت به اوج خود می می رسد و سپس به آرامی از بین می رود. به لحاظ ریخت شناسی، مشخصه افزایش حساسیت تأخیری، تجمع سلول های تک هسته ای (عمدتاً 77-70 و ما کروفاژ) در اطراف عروق است که هسته این حالت «کاف» دور عروقی می گویند (شکل 77-6).

DTH طول کشیده که علیه میکروبها یا سایر تحریکات پایدار رخ می دهد، الگوی خاصی از واکنش ایجاد می کند که به آن التهاب گرانولوماتو می گویند. ظرف T-T هفته، ارتشاح دور عروقی اولیه سلولهای T-T با ماکروفاژها جایگزین



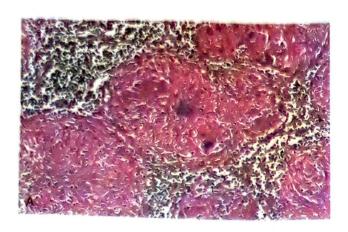
می شود. ایس تجمع ما کروفاژها به طور معمول شواهد ریخت شناسی فعال شدن را از خود نشان می دهد: بزرگ شدن صاف شدن و اثوزینوفیل شدن ما کروفاژها، که به آنها سلولهای اپی تلیوئید، تحت تأثیر سیتوکاینها (نظیر ۱۴۸۰) به هم ملحق می شوند و سلولهای سیتوکاینها (نظیر ۱۴۸۰) به هم ملحق می شوند و سلولهای چند هسته ای به نام سلولهای غول آسا (ا تشکیل می دهند. به تجمع سلولهای اپی تلیوئید که با نواری از لنفوسیتها احاطه شده باشد، گرانولوم می گویند (شکل ۱۸۸۵–۵). این فرآیند اساساً نوعی فرم مزمن التهاب با واسطه $T_{\rm H}$ و فعال شدن ما کروفاژها می باشد (شکل ۱۸۵۵–۵). در گرانولومهای طول کشیده تر، می باشد (شکل ۱۸۵۵–۵). در گرانولومهای طول کشیده تر، حلقه ای در بر گیرنده، از فیبروبلاستها و بافتهای همبند ایجاد می شود. در برخی موارد نظیر عفونت با کرمهایی به نام می شود. در برخی موارد نظیر عفونت با کرمهایی به نام شیستوزوما، سلولهای $T_{\rm H}$ نیز دخیل اند و در نتیجه در ضایعه، اثوزینوفیلها غالبند. تشخیص از آن جهت اهمیت دارد که تنها علل محدودی می تواند داشته باشد (فصل ۳).

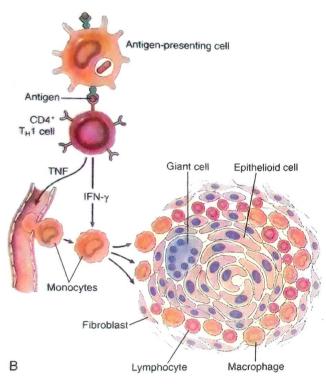
درماتیت تماسی، یک مثال از آسیب بافتی ناشی از DTH است. این نوع درماتیت می تواند توسط اروشیدل (جزء آنتی ژنیک بلوط سمی یا پیچک سمی) ایجاد شود و به صورت درماتیت وزیکولار تظاهر میکند. از میان شایع ترین واکنشهای افزایش حساسیت انسان، واکنشهای دارویی هم مکانیسمی مشابه دارند. بدین نحو که دارو، سبب تغییر آنتی ژنهای فرد از جمله مولکولهای MHC می شود و این نئوآنتی ژنها توسط سلولهای T شناسایی می شوند و منجر به تولید سیتوکاین و التهاب می شود. واکنشهای دارویی، اغلب خود را به صورت راشهای پوستی نشان می دهند.

التهاب با واسطه سلول T +CD4 اساس آسیب بافتی و در بسیاری از بیماریها خود ایمنی سیستمیک و مختص ارگان وجود دارد (نظیر RA و اسکلروز متعدد). همچنین این نوع التهاب در بیماریهای نظیر IBD نیز نقش دارد.

سيتو توليسيتي يا واسطه سلول T CD8+ T

در این نوع واکنش، CTLهای +CD8، سلولهای هدفی که آنتیژن بروز میدهند را میکشند. تخریب بافتی توسط CTLها، احتمالاً جزء مهمی از برخی بیماریهای با واسطه سلول T میباشد (نظیر دیابت نوع ۱). CTLهایی که علیه آنتیژنهای سطحی ظرفیت بافتی شدهاند، نقش مهمی در رد پیوند ایفا میکند. همچنین در واکنش علیه ویروس نیز نقش دارند. در سلول آلوده به عفونت، پپتیدهای ویروسی، توسط مولکولهای MHC به عفونت، توسط مولکولهای TCR کلاس ا به نمایش گذاشته میشوند و این کمپلکس، توسط





شیکل 0-10 التهاب گرانولوماتوز. (A) مقطعی از یک غده لنفاوی که چند گرانولوم را نشان می دهد، و هر یک از آنها از تجمع سلولهای اپی تلیوئید ساخته شده و توسط لنفوسیتها احاطه شده اند. گرانولومی که در قسمت مرکزی واقع شده است، سلولهای غول آسای چندهسته ای متعددی را نشان می دهد. (B) نمای ترسیمی رویدادهایی که باعث تشکیل گرانولوم در واکنشهای افزایش حساسیت نوع $T_{\rm H}$ می شوند. به نقشی که سیتوکینهای مشتق از سلول $T_{\rm H}$ ایفا می کنند، توجه کنید. در برخی اختلالات گرانولوماتوز (مانند شیستوزومیازیس)، سلول $T_{\rm H}$ نیز در تشکیل ضایعه مشارکت دارند. نقش سلولهای $T_{\rm H}$ در تشکیل گرانولوم نشده است.

سلولهای آلوده به عفونت، به ریشه کن کردن عفونت کمک می گند اما در برخی موارد، مسئول آسیبی است که همراه عفونت ایجاد می شود (مانند هپاتیت ویروسی). همچنین سلولهای T + CD8 سیتوکاینهایی را نیز تولید می کنند. یکی از قابل توجه ترین این سیتوکاینهای (FN-4) است که در واکنشهای التهابی (از جمله DTH) نقش دارد (خصوصاً در واکنشهای متعاقب عفونت ویروسی و مواجه با عوامل حساسیتزای

حال که درخصوص سیستم ایمنی بحث کردیم، به بیماریهای آن خواهیم پرداخت. نمونه اصلی بیماریهایی که در آنها گنترل نرمال سیستم ایمنی مختل می شود، اختلالات خودایمنی است.

خلاصه

مکانیسم واکنشهای افزایش حساسیتی با واسطه سلول T

- التهاب با واسطه سیتوگین: سلولهای T + CD4+ T به دنبال مواجهه با آنتیژن پروتئینی فعال می شوند و به سلولهای اجرایی T_{H} 1 و T_{H} 1 تمایز می یابند. مواجهه بعدی با آنتیژنی سبب ترشح سیتوگینها می شود. γ -IFN ما کروفاژها را فعال می کند تا موادی تولید نمایند که باعث آسیب بافتی و فیبروز می شود. γ -IL و سایر سیتوکینها لوکوسیتها را فرا می خوانند و بدین ترتیب التهاب را افزایش می دهند.
- نوع کلاسیک واکنش التهایی با واسطه سلول T. افزایش حساسیت تأخیری است. واکنشهای مزمنی که با فعال شدن ماکروفاژها همراه باشند، اغلب منجر به تشکیل گرانولوم می شوند.
- سینوتوکسیستی وابسته به سلول T: لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک +CTLs) CD8 اختصاصی برای یک آنتیژن هدف را بیان میکنند. شیناسایی و آنها را میکشند. مولکولهای T +CD8 شین بر IFN نیز ترشح میکنند.

با در ذهن داشتن مکانیسمهای بنیادین واکنشهای ایمنی پاتولوژیک، در ادامه به دو گروه از واکنشها که اهمیت بالینی بسیاری دارند می پردازیم: خودایمنی و رد پیوند.

بيمارى هاى خودايمنى

واکتشهای ایمنی نسبت به آنتیژنهای خودی، را خود ایمش میگویند. تخمین زده میشود بیماریهای خودایمنی ۱ تا ۱٪ جمعیت ایالات متحده را درگیر کرده است و شواهدی که نشان دهد این بیماریها به دنبال واکنشهای خودایمنی رخ میدهند در مورد برخی بیماری ها قانع کننده تر از سایرین است. به طهر مثال، در بسیاری از این بیماریها، اتوانتی بادیهای متعدد با میل ترکیبی بالا شناسایی شدهاند و در برخی موارد این آنتی یادی ها مسئول ابجاد اختلالات پاتولوژیک هستند همچنین شواهد رو به رشدی مبتنی بر فعال شدن سلولهای T بیماریزای واکنشگر علیه خود، در برخی از این بیماریها یافت می شود. علاوه بر این، مدلهای آزمایشگاهی اطلاعات بسیار مفیدی در اختیار میگذارند و شواهدی در حمایت از اتیولوژی خودایسنی فراهم می آورند. با این حال، اتیولوژی خودایمنی ممکن است مختص ارگان باشند، یعنی می توان گفت در خصوص بسیاری از اختلالاتی که به صورت سنتی خودایمنی در نظر گرفته میشوند، اتیولوژی خودایمنی محتمل است اما اثبات نشده است.

بیماریهای خودایمنی در آنها پاسخهای ایمنی اختصاصی علیه یک عضو یا یک نوع سلول خاص ایجاد شدهاند و سیب آسیب موضعی بافتی یا سیستیکی میگردد، که مشخصه آن وجود ضایعات در چندین ارگان است (جدول ۷–۵). در بیماریهای سیستمیکی که ناشی از کمپلکسهای ایمنی و اتوآنتیبادیها است، ضایعات بیشتر، بافتهای همبند و عروق خونی ارگانهای درگیر را درگیر میکند. بدین ترتیب، علیرغم این حقیقت که واکنشهای موجود در این بیماریهای سیستمیک اختصاصاً بر ضد اجزاء بافت همبند یا عروق خونی هدفگیری نشدهاند، ولی غالباً از این بیماریها با عنوان اختلالات کلاژن واسکولار یا بیماریهای بافت همبند یا عروق بود.

افراد طبیعی نسبت به آنتی ژنهای خودی پاسخ نمی دهند (تحمل دارند) و خودایمنی ناشی از شکست در تحمل نسبت به خود است. بدین ترتیب، درک بیماریزایی خودایمنی نیازمند آشنایی با مکانیسمهای دخیل در تحمل ایمونولوژیک طبیعی می باشد.

تحمل ايمونولوژيك

تحمل ایمنی به این صورت تعریف می شود: عدم پاسخ دادن به آنتی ژنی که به لنفوسیت اختصاصی اش عرضه شده است. تحمل خودی به فقدان پاسخدهی ایمنی نسبت به آنتی ژنهای بافتی

جدول ۷-۵ بیماریهای خودایمنی

اختصاصی ارگان

بیماریهای با واسطه آنتیبادی

آنمی همولیتیک خودایمنی

ترومبوسیتوپنی خودایمنی

گاستریت آتروفیک خودایمنی در

آنمی کشنده (pernicious)

میاستنی گراویس

بیماری گریوز

بیماریهای با واسطه سلولهای T*

 دیابت ملیتوس نوع ۱
 آر تریت روماتوئید

 اسکلروز متعدد (MS)
 اسکلروز سیستمیک

 (اسکلروز متعدد شوگرن +)، سیندرم
 شوگرن +

بیماریهایی که به نظر میرسد منشأ خودایمنی داشته باشند

بـــیماریهای التــهابی روده پلیآرتریت ندوزا † (بـــیماری کـــرون و کــولیت اولسراتیو)‡

سیروز صفراوی اولیه ⁺ پلیآر تریت ندوزا ⁺ هپاتیت خودایمن (فعال و مزمن) میوپاتیهای التهابی ⁺

* نقش سلولهای T در این اختلالات نشان داده شده است، اما آنتی بادی ها نیز ممکن است در آسیب بافتی دخیل باشند.

+ احتمالاً منشأ خودایمنی برای این اختلالات وجود دارد، اما شواهد حمایتکننده قوی نیستند.

‡ این اختلالات ممکن است ناشی از پاسخ ایمنی بیش از حد به میکروبهای رودهای همزیست، واکنش خودایمنی یا ترکیبی از هر دو باشند.

خود فرد اطلاق می شود. از آنجایی که در فرآیند ایجاد لنفوسیتهای B و T، میلیاردها گیرنده آنتی ژن ایجاد می شود، وجود گیرندههایی برای آنتی ژنهای خودی، تعجب برانگیز نیست. اگر چه این آنتی ژنها از دستگاه ایمنی پاک نمی شوند اما باید روشهایی برای سرکوب لنفوسیتهای واکنش دهنده خودی وجود داشته باشد. مکانیسمهای متعددی برای انتخاب واکنشهای خودی و جلوگیری از واکنش ایمنی علیه آنتی ژنهای خودی وجود دارند. این مکانیسمها به طور گسترده به دو گروه تقسیم می شوند: تحمل مرکزی و تحمل محیطی شکل ۱۹–۵).

تعمل مركزى

عبارت است از حذف لنفوسیتهای T و B که نسبت به خود واکنش

نشان میدهند؛ این فرآیند در حین بلوغ سلولهای مذکور در اعضای لنفاوی مرکزی (تیموس برای سلولهای T و مغز استخوان برای سلولهای B) رخ میدهد. در تیموس، بسیاری از آنتی ژنهای پروتئینی (خودی) اتولوگ، توسط APCهای تیموسی، پردازش و عرضه می شوند. هر یک از سلول های T در حال تکامل که دارای گیرنده برای چنین آنتیژنهای خودی باشد، آپوپتوز می شود (به این فرآیند حذف شدن یا گزینش منفی می گویند) از این رو انبار سلول های T محیطی فاقد سلول هایی است که بتوانند علیه خودی واکنش نشان دهند جهش در ژن AIRE مسئول پلیاندوکرینوپاتی خودایـمنی است (فـصل ۲۰) یکی از کشفیات جالب، شناسایی پروتئینی به نام AIRE (تنظیمکننده خودایمنی) بود که بیان برخی از آنتیژنهای محیطی خودی، در تیموس را تحریک میکند که امر برای حذف سلولهای T نابالغی که برای این أنتیژنها گیرنده دارند. ضروری است. برخی از سلولهای T که با انتیژنهای خودی در تیموس ملاقات میکنند، کشته نمی شوند.برخی از سلولهای CD4+ T زنده میمانند و به سلولهای T تنظیمکننده (که بعداً توضیح داده می شود)، تبدیل می شود.

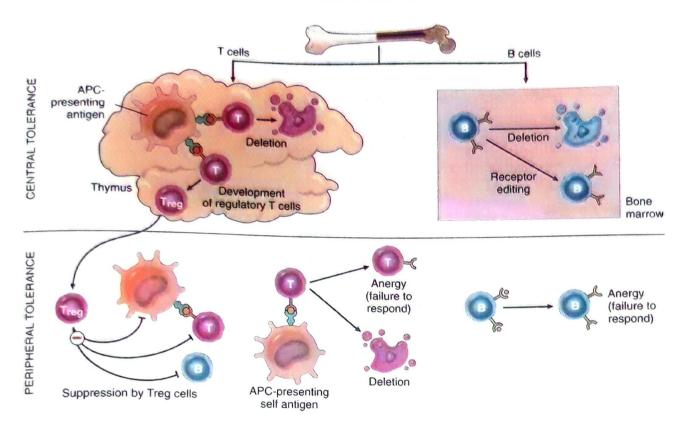
سلولهای B نابالغ که با تمایل بالا آنتیژنهای خودی مغز استخوان را تشخیص میدهند، ممکن است توسط آپوپتوز از بین بروند. سایر سلولهای B واکنش دهنده با خود حذف نمیشوند و در عوض دچار دور دومی از بازآرایی ژنهای گیرنده آنتیژن میشوند و گیرندههای جدیدی را که دیگر با آنتیژنهای خودی واکنش نمیدهند، ایجاد میکنند (فرآیندی که "ویرایش گیرنده" نامیده میشود).

با این حال، تحمل مرکزی بدون نقض نیست. تمام آنتیژنهای خودی در تیموس و مغز استخوان عرضه نمی شود و لنه فوسیتهای دارای گیرنده برای چینین آنتیژنهایی از مکانیسم مرکزی فرا میکنند. چنین لنفوسیتهای خود واکنش گری، که از گزینش منفی فرار کردهاند می توانند سبب آسیبهای بافتی شوند، مگر این که در بافتهای محیطی حذف یا مهار شوند.

تعمل معيطي

در بافتهای محیطی، چندین مکانیسم سلولهای B و T بالقوه و اکنشگر با خود را غیرفعال میکند. این مکانیسمها که برای سلولهای T بهتر تعریف میشوند، شامل موارد زیر میباشند:

• آنرژی. این اصطلاح به غیرفعالشدن طولانی یا برگشتناپذیر (و نه مرگ) لنفوسیتها از نظر کارکردی اطلاق می شود که توسط مواجهه با آنتی ژنها تحت برخی وضعیتها، ایجاد می شود. حتماً به خاطر دارید که فعال شدن



شکل ۱۹-۵ مکانیسم تحمل ایمنی نسبت به خود: مکانیسمهای اصلی تحمل نسبت به خود مرکزی و محیطی در سلولهای T و B نشان داده شده است. APC سلول عرضه کننده آنتی ژن با سلولهای Treg، سلولهای T تنظیمکننده.

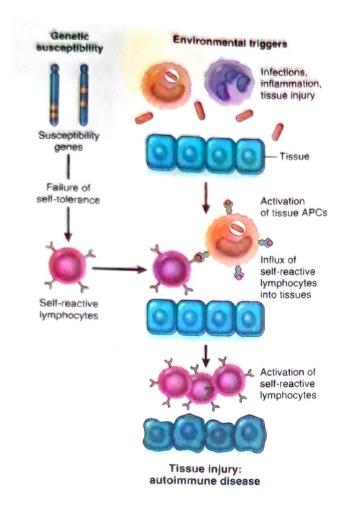
سلولهای T مستلزم دو پیام است: شناسایی آنتی ژن پپتیدی در ارتباط با مولکول های MHC خودی موجود بر سطح سلولهای عرضه کنندهٔ آنتی ژن (APCها) و یک مجموعه پیامهای ثانوی هم تحریکی (مثلاً ازطریق B7) که توسط APCها فراهم می شود. در صورتی که پیامهای هم تحریکی ثانوی دریافت نشوند یا اگر هنگام مواجهه با آنتیژن خودی، گیرندههای میهاری بر روی سلول T (عوض گیرنده همتحریکی) درگیر شوند، سلول T دچار آنرژی خواهد شد و قادر به پاسخ دادن نخواهد بود. از آنجا که مولکولهای هم تحریکی بر روی اکثر بافتهای طبیعی به میزان کم، بروز پیدا میکنند و برروی APCهای ارائهدهنده آنتیژنهای خودی اصلاً وجود ندارند، مواجهه میان سلولهای T فعال علیه خود و آنتیژنهای خودی اختصاصی آنها، اکثراً به بروز آنرژی منجر میشود. این باور وجود دارد که اگر سلولهای B بالغ در بافتهای محیطی با آنتی ژن خودی مواجهه پیدا کنند، خصوصاً در غیاب سلولهای T کمککننده اختصاصی، این سلولهای B قادر به پاسخ به این آنتی ژنها نیستند. همچنین لنفوسیتهای B گیرندههای مهاریای را بیان مے کنند کے ممکن است اپن گیرندهها، در مهارکردن

- فعال شدنشان و پیشگیری از پاسخدهی به آنتیژنهای خودی، نقش کلیدی بازی میکنند.
- سرکوب توسط سلولهای Tتنظیمکننده. جمعیتی از سلولهای T به نام سلولهای T تنظیمکننده در جلوگیری از ایجاد پاسخ ایمنی علیه آنتیژنهای خودی نقش دارند. سلولهای T تنظیمکننده، عمدتاً در تیموس ایجاد میشوند، اما بر اثر القا در بافت لنفوئید محیطی نیز ممکن است به وجود بیایند. سلولهای T تنظیمکننده، سطوح بالایی از CD25 و زنجیره آلفای گیرنده 2-II را بیان میکنند. همچنین میزان بیان نوعی فاکتور رونویسی از خانوادهای به نام FOXP3 در این سلولها بالاست. هم 2-II و هم FOXP3 برای ایجاد و باقی ماندن سلولهای T تنظیمکننده +CD4 دارای ایجاد و باقی ماندن سلولهای T تنظیمکننده +CD4 دارای ایجاد این سلولها بالاست. هم CD43 و منجر به خود و باقی ماندن سلولهای تنظیمکننده ایمنیهایی شدید در انسان ها و موشها میشود. در انسان، این جهشها عامل نوعی بیماری خودایمنی سیستمیک به این جهشها عامل نوعی بیماری خودایمنی سیستمیک به انترویاتی، وابسته به X) است.

مکانیسمهایی که به وسیله آنها سلولهای T تنظیمکننده پاسخهای ایمنی را سرکوب میکنند، به طور کامل شناخته نشده است، اما عملکرد مهاری آنها می تواند تا حدی، به علت ترشح سیتوکینهای مهاری باشد. این سیتوکینهای مهاری شامل مواردی از جمله 10- T و T می شود که فعالیت لنفوسیتی و عملکردهای اثرگذار را مهار میکنند. سلولهای T تنظیمکننده همچنین T را بیان میکنند که ممکن است با اتصال به مولکولهای T بروی میلولهای T را طریق T می شود.

حذف ازطریق آپویتوز. سلولهای ۲ای که آنتیژنهای خودی را شناسایی کنند، ممکن است پیامهایی را در یافت كنند كه سبب پيشبرد مرگ أنها از طريق أپوپتوز شود. براساس مطالعات بر روی موشها، دو مکانیسم برای حذف سلولهای T بالغ مطرح شده است. اولین مکانیسم این فرض است که اگر سلولهای T آنتیژنهای خودی را شـناسایی کـنند، دچـار تـنظیم افـزایشـی در عـضو پیش اً پوپتوتیکی از خانواده BCL-2 بهنام Bim می شوند که ازطریق مسیر میتوکندریایی، آپوپتوز را تحریک میکند (فصل ۲). مکانیسم دیگر، شامل گیرنده مرگی به نام Fas است (عضوی از خانواده گیرنده TNF) که می تواند به وسیله لیگاندش بر روی همان سلول یا سلولهای مجاور، درگیر شود. اهمیت این مسیر تحمل خود، هنگامی به چشم می آید که بدانیم جهش در FAS سبب ایجاد نوعی بیماری خود ایمنی به نام سندرم لنفویرولیفراتیو خود ایمنی (ALPS) مي شود. ALPS شامل لنفادنوپاتي و توليد اتوآنتي بادي ها مىشود.

برخی از آنتی ژنهای خودی از دید سیستم ایمنی مخفی هستند به این علت که بافتهایی که این آنتی ژنها در آنها واقع شدهاند با خون و لنف ارتباط ندارند. در نتیجه، مگر در شرایطی که به داخل گردش خون آزاد شوند، در سایر موارد توسط سیستم ایمنی نادیده گرفته شده و سبب ایجاد پاسخ ایمنی نمی شوند. این قضیه در خصوص آنتی ژنهای بیضه، چشم و مغز صادق است و به این سه عضو، مکانهای مصون از ایمنی ۳ اتلاق می شود، چرا که آنتی ژنهای این نواحی از دید سیستم ایمنی مخفی می مانند. اگر متعاقب مواردی نظیر تروما یا عفونت، این آنتی ژنها از بافتهای مذکور آزاد شوند، نتیجه حاصله می تواند التهاب و آسیب بافتی طول کشیده باشد. این مکانیسم، انگارهای برای توضیح اورکیت و یووئیت پس از تروما است.



شیکل ۲۰-۵ بیماریزایی خودایمنی. خودایمنی علل متعددی دارد: به ارث رسیدن ژنهای مستعدکننده، که با تحمل خودی تداخل دارند و عوامل محیطی (عفونت، آسیب بافتی التهاب) که ورود لنفوسیت به بافتها را تسریع میکند و سبب فعالشدن لنفوسیتهای واکنش دهندهٔ خودی و آسیب بافتی می شود.

مكانيسمهاى خودايمنى: اصول كلى

اکنون که مکانیسمهای اصلی تحمل خودی را به طور خلاصه بیان کردهاییم، می توانیم در مورد پاتولوژی خودایمنی پرسشهایی را مطرح سازیم. متأسفانه هیچ پاسخ روشنی برای این پرسشها وجود ندارد و هنوز هم علت زمینهای و اصلی اغلب بیماریهای خودایمنی انسان، شناخته نشده است. بهترین توضیح موجود این است: شکست تحمل خودی و شکلگیری خودایمنی به علت ترکیبی از اثر ژنهای مستعدکننده (که بر روی تحمل لنفوسیتی اثر میگذارد) و اثر فاکتورهای محیطی (مانند عفونتها و آسیبهای بافت که تظاهر و پاسخ به آنتیژنهای خودی را تغییر میدهند) میباشد (شکل ۲۰۵۵).

جدول ۸-۵ ارتباط آلل های آنتی ژن لکوسیتی انسانی (HLA) با بیماری های التهابی

بيماري	HLA الل	odds ratio+
أر تريت روما توئيد (أنتي بادي anti-CCP مثبت)‡	DRB1 ألل DRB1 DRB1 ألل DRB1	4-17
دیابت نوع ۱	ما پلوتيپ DRB1*D301-DQA1*0501-DQB1*0201	*
	هاپلوتیپ DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	٨
	هاپلوتیپ هتروزیگوت DRB1*0301/0401	20
مالتيبل اسكلروزيس	DRB1*1501	۴
لوپ <mark>وس اریتماتوی سیستمی</mark> ک	DRB1*0301	٢
	DRB1*1501	1/4
اسپوندیلیت آنکیلوزان	(B*2702, B*2705 (عمدتاً B*27	1٢
بیماری سلیاک	ها پلوتیپ DQ1A*0501-DQB1*0201	Y

+ odds ratio (که خطر نسبی نیز خوانده می شود) ارزش تقریبی افزایش خطر بیماری در اثر وراثت آللهای بخصوص HLA می باشد. داده ها از جمعیت های اروپایی گرفته شده اند.

‡ آنتیبادی Anti-CCP، آنتیبادی است که علیه پپتیدهای سیترولینه حلقوی ایجاد شده است. دادهها از بیمارانی گرفته شدهاند که از نظر وجود این آنتیبادیها در سرم مثبت هستند.

* SE مخفف shared epitope (اپی توپ مشترک) است و این اَللهای مستعدکننده بر یکی از مناطق مربوط به پروتئین DRB1 (مناطق ۲۴–۷۰) وِاقع شدهاند، پروتئین DRB1، محصول زنجیره بتایِ مولکول HLA DR است.

عوامل ژنتیکی دفیل در فورایمنی

اغلب بیماریهای خودایمنی، اختلالات چندژنی پیچیدهای هستند.

- بیماریهای خودایمنی تمایل به ایجاد درگیری خانوادگی دارند و در دوقلوهای تک تخمکی بیش از دوتخمکیها احتمال بروز بیماری وجود دارد.
- بسیاری از بیماریهای خود ایمنی با نوکوس HLA به ویژه اللهای نوع II (HLA-DR, HLA-DQ) در ارتباط میباشند. نسبت شیوع بیماری در یک فرد با آلل HLA الله اختصاصی از مقادیر با افرادی که این آلل را به ارث نبردهاند، خطر نسبی نامیده می شود (جدول ۸–۵). خطر نسبی که ۳–۴ برابر در آرتریت روماتوئید و وجود HLA-DR4 تا حد متغیر است. با این حال، نقش ژن MHC در خودایمنی هنوز به خوبی روشن نشده است. همچنین باید توجه داشت که اغلب افراد دارای آلل مستعدکننده MHC، هرگز دچار بیماری نمی شوند و بالعکس افرادی که ژن MHC مرتبط ندارند، ممکن است به بیماری مبتلا شوند. امابه هر حال بیان یک ژن MHC خاص، یکی از متغیرهایی است که می تواند در فرآیند خود ایمنی دخیل باشد.
- مطالعات GWAS و همچنین مطالعات نسبی در خانوادهها نشان داده است که بسیاری پلیمورفیسم ژنی وجود دارد که

با بیماریهای خود ایمنی مختلف ارتباط دارند (جدول هـ۵-۹). برخی از این واریانهای ژنی مختص یک بیماریاند، اما بسیاری نیز در چندین بیماری دیده می شوند که این امر بیان گر اثرگذاری این واریانها بر مکانیسمهای عمومی تنظیم ایمنی و تحمل خودی است. با این حال اغلب چگونگی مکانیسم دخالت داشتن هر کدام از این ژنها در ایجاد بیماری خود ایمنی به روشنی معلوم نیست.

نقش عفونتها، آسیب بافتی و سایر فاکتورهای مهیطی انتواعی از میکروبها شامل باکتریها، مایکوپلاسماها و ویروسها از آغازکنندههای خود ایمنی هستند. میکروبها واکنشهای ایمنی را با مکانیسههای مختلفی القا میکنند (شکل

- عفونتهای میکروبی که به نکروز بافتی و التهاب منجر می شوند و می توانند سبب تنظیم افزایش مولکولهای محرک واقع بر APC بافتها شوند. بنابراین سبب اختلال در آنرژی سلول T و درنتیجه فعال شدن آنان می شود.
- ویسروسها و سایر میکروبها میمکن است دارای اپی توپهای واکنش دهنده متقاطع با آنتی ژنهای خودی باشند. چنین پاسخهایی به آنتی ژنهای میکروبی سبب آسیب بافتهای خودی میگردد. این پدیده تقلید مولکولی

حدول ۹-۵ برخی واریانهای غیر HLA مرتبط با بیماریهای خودایمنو

ژنهای دخیل	عالما المسلم مرتبط بالمبارئ هاي حو دايمتي		
	بيمارىها	عملکرد مطرح شده برای پروتئین کدشده و نقش جهش / پلیمرفیسم در بیماری	
ژنهای دخیل در	تنظيم ايمني		
PTPN22	RA,TID,IBD	پروتئین تیروزین فسفاتاز. ممکن است پیامرسانی در لنفوسیتها را تحت تاثیر قرار دهد و انتخاب منفی	
		یا فعال شدن سلولهای T واکنشگر با خود را تغییر دهد.	
IL23R	IBD,PS,AS	گیرنده سیتوکین IL-23 که T _H 17 را القا می کند. ممکن است تمایز سلولهای T +CD4 به سلولهای	
		اجرایی پاتوژنیک T _H 17 را تغییر دهد.	
CTLA4	TID,RA	با ختم فعال شدن و بهبود فعالیت سلولهای T تنظیمی پاسخهای سلول T را مهار می کند. ممکن است با	
		تحمل نسبت به خود تداخل کند.	
IL2RA	MS,TID	و نجیره $lpha$ گیرنده 2-IL که فاکتور رشد و بقای سلول های $ m T$ فعال شده و تنظیمی است؛ ممکن است بر روی	
		تکامل سلول های اجرار برم / را تنظیم باینخهای ارمنی تاثیر بگذارد.	
ژنهای دخیل در	پاسخهای ایمنی در	برابر میکروبها	
NOD2	IBD	حسگر سیتو پلاسمی باکتریها که در سلولهای یافت و سایر سلولهای اپی تلیال بیان می شود. ممکن	
		است مقاومت نسبت به باکتریهای فلور رودهای را کنترل کند.	
ATG16	IBD	دخیل در اتوفاژی؛ نقش احتمالی در دفاع علیه میکروبها و حفظ عملکرد سد اپی تلیالی.	
IRF5,IFIH1	SLE	در تولید اینترفرون نوع ۱ نقش دارد، در پاتوژنز SLE نقش دارد (به متن رجوع کنید)	
* ارتباط احتمالي اير	بن ژنها با بیماریهای	، خودایمنی مختلف در مطالعات ارتباطی ژنوم (GWAS) و سایر روشهای مطالعه پلیمورفیسمهای مرتبط با	
ماشرفي متر درامي	,		

نامیده می شود. بهترین مثال واکنش متقاطع ایمونولوژیک بیماریزا، بیماری روماتیسم قلبی است. در این بیماری آنتی بادی ای که در پاسخ به استریتوکوکها ساخته می شود با أنتي ژنهاي قلبي واكنش متقاطع انجام مي دهد. مشخص نشده است که آیا تقلید مولکولی در سایر بیماریهای خودایمنی نقشی دارد یا خیر.

اخیراً، اقبال به این ایده که ایجاد بیماریهای خود ایمنی با میکروبیومهای نرمال روده و پوست مرتبط است، بیشتر شده است. این میکروپیومها مجموعهای از میکروبهای گوناگون اند كه با ما همزيستي ميكنند. اين احتمال وجود دارد كه میکروبهای همزیست مختلف، نسبت سلولهای T تنظیم کننده و اثر گذار را تحت تأثیر قرار دهند و منجر به شکل گیری پاسخ ایمنی نابهجا شوند یا اینکه از ایجاد پاسخ ایمنی نابه جا جلوگیری کنند. اگر چه هنوز مشخص نشده است که کدام میکروپها با کدام بیماریها در ارتباطند، همچنین مشخص نشده است که آیا ساختن یک میکروبیوم خاص و جایگزینی آن در افراد، سبب پیشگیری یا درمان بیماریهای خودایمنی می شود یا خیر؟

در راستای پیچیدگی ارتباط بین میکروبها و خودایمنی،

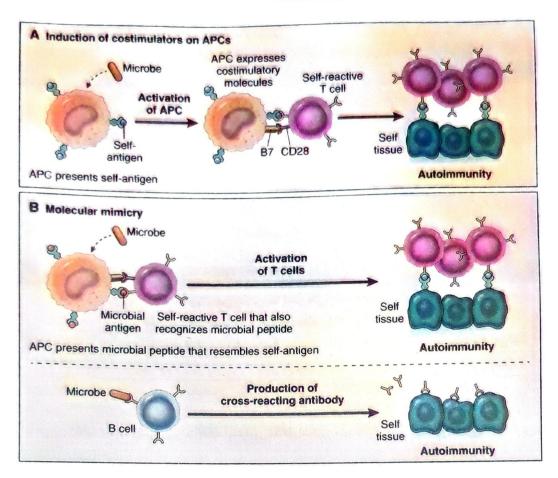
مطالعات جدید بیان کردهاند که عفونتها می توانند افراد را از برخی بیماریهای خودایمنی از جمله دیابت نوع ۱، اسکلروز متعدد (MS) و بیماری کرون، محافظت کنند. فرآیند احتمالی مسبب این فرضیه، نامعلوم است.

علاوه بر عفونتها، نحوه تظاهر أنتي ژنهاي بافتي ممكن است که تحت تأثیر عوامل مخرب محیطی، تغییر یابد. همان طور که بعداً توضیح می دهیم، تابش UV سبب مرگ سلولی می شود و ممکن است با در معرض قرار گرفتن اُنتیژنهای هستهای، پاسخهای ایمنی همچون لوپوس، ایجاد شود. این مکانیسم بیانگر علت شعلهور شدن لوپوس، پس از مواجهه با نور آفتاب است. سیگار کشیدن، ریسک فاکتوری برای RA است، شاید به این دلیل که سبب تغییراتی در آنتیژنهای شخص می شود. آسیبهای بافتی به هر علتی، می تواند سبب آزاد شدن آنتیژنهای خودی و در نتیجه پاسخهای خود ایمنی شوند.

در نهایت، نوعی تورش (bias) جنسیتی در خودایمنی وجود دارد، بدین نحو که بسیاری از بیماریهای خودایمنی در خانمها شایع تر از مردها هستند. مکانیسم زمینهای روشن نیست، اما ممکن است ناشی از هورمونها و سایر فاکتورها باشد.

یک پاسخ خودایمنی می تواند پاسخهای خودایمنی بعدی را فعال کند. آسیب بافتی ناشی از پاسخ خودایمنی (یا هر علت

AS اسپوندیلیت آنکلیوزان؛ JBD بیماری التهابی روده؛ JFN اینترفرون؛ MS اسکروز متعدد؛ PS پسوریازیس؛ RA روماتوئید آر تریت؛ SLE؛ لو پوس اریتماتو سیستمیک؛ T1D، دیابت نوع ۱.



شمکل ۲۱-۵ نقش اساسی عفونتها در ایمنی علیه خود. عفونتها می توانند از طریق القای بیان هم محرک باعث تحریک لنفوسیتهای خودواکنشگر شوند (A)، یا آنتی ژنهای میکروبی می توانند آنتی ژنهای خودی را تقلیدکنند و به دنبال واکنش متقاطع، لنفوسیتهای خودواکنشگر را فعال کنند (B).

دیگری)، می تواند منجر به در معرض قرار گرفتن اپی توپهای آنتی ژنهای خودی شود و به سلولهای T به عنوان یک عنصر ایمونولوژیک عرضه شود. فعال شدن این سلولهای T واکنشگر با خود را، «انتشار اپی توپی» می نامند، چرا که یک پاسخ ایمنی سبب انتشار پاسخهای ایمنی بعدی علیه اپی توپهایی می شود که در ابتدا توسط سیستم ایمنی نادیده گرفته می شدند. مکانیسم مذکور، یکی از مکانیسمهایی است که ممکن است در وقوع هم زمان بیماریهای خود ایمنی نقش داشته باشد.

هستند که خود واکنش دهنده نیستند.

تحمل محیطی: لنفوسیتهای بالغ که آنتیژنیهای ورودی را در بافتهای محیطی شناسایی میکنند یا از لحاظ عملکردی غیر فعال میشوند (آنرژی) و یا توسط لنفوسیتهای T تنظیمکننده سرکوب

شناسایی می کنند طی روند آبویتوز کشته

می شوند. برخی از سلولهای B واکنش دهنده

خودی دارای گیرندههای آنی ژنی حدیدی

میشوند و یا به دنبال آپوپتوز میمیرند.

مستغیرهایی که به نقص تحمل خودی و تکامل خودایدن می انجامند شامل (۱) به ارث رسیدن ژنهای متعددکننده که با مسیرهای مختلف تحمل تداخل می کنند و (۲) عفونتها و تغییرات بافتی که آنتی ژنهای خودی را نمایان می سازند و سلولهای عرضه کننده آنتی ژن و لنفوسیتها را در بافتها فعال می کنند.

خلاصه

تحمل ایمنی و خودایمنی

- تحمل (عدم پاسخدهی) به آنتیژنهای خودی اساس پاسخ ایمنی و شکست تحمل، اساس بیماریهای خودایمنی است.
- تحمل مرکزی: لنفوسیتهای نابالغ که آنتیژنهای خودی را در اعضای لنفاوی مرکزی (زایا)

جدول ۱۰-۵ معیارهای تجدیدنظرشده برای طبقه بندی اوروس ارد از و مسلم

جدول ۱۰ ۵ معیارهای تجدید بطر	رشده برای طبقه بندی لوپوس اریتماتوی سیستمیک*		
معيار	تعریف		
معيارهاي باليني			
لوپوس پوستی حاد	راش پروانهای (اریتم ثابت، صاف یا برجسته در ناحیه پروانهای)، حساسیت به نور		
لوپوس پوستی مزمن	راش دیسکوئید: پچهای اریتماتوی برجسته همراه با پوستهریزی کراتوتیک و اتصالهای فولیکولار		
ألوپسى غيراسكارى	نازک و شکننده شدن گسترده موها، در غیاب سایر علل		
زخمهای دهان و بینی	زخم در دهان یا نازوفارنکس، معمولاً بدون درد		
بیماری مفصل	سینوویت غیراروزیو درگیرکنندهٔ دو یا چند مفصل محیطی؛ مشخصه آن تندرنس، ادم و افیوژن است		
سروزيت	پاوریت [درد پلور (جنب)، یا وجود صدای مالش (rub) یا سایر شواهد افیوژن]، پریکاردیت		
بیماری کلیوی	پروتئینوری پایدار ۱/۵< گرم در ۲۴ ساعت، یا کست RBC		
بیماری عصبی	صرع، سایکوز، میلیت یا نوروپاتی، در غیاب مصرف داروها یا سایر علل احتمالی شناخته شده		
آنمى هموليتيك	آنمی همولیتیک		
لکوپنی یا لنفوپنی	لکوپنی = < ۴×۱۰۹ سلول در لیتر (۴۰۰۰cells/mm²) در دو نوبت یا بیشتر، یا		
	لنفوینی = < ۱۰۹×۱۰۹ سلول در لیتر (۱۵۰۰cells/mm²) در دو نوبت یا بیشتر		
ترومبوسيتوپنى	ترومبوسیتوپنی = < ۱۰۰×۱۰۹ سلول در لیتر (۱۰۰×۱۰۳ cells/mm²) در غیاب مصرف داروهای مخرب (بـر		
	پلاکتها) و سایر شرایط مسبب احتمالی		
معيارهاى ايمونولوژيک			
آنتی بادی ضدهستهای (ANA)	تیتر غیرعادی آنتیبادی ضدهستهای که توسط فلوئورسانس تشخیص داده شود.		
آنتی بادی ضد dsDNA	تیتر غیرعادی		
آنتی بادی ضد Sm	وجود انتی بادی علیه انتی ژن هسته ای Sm		
أنتى بادى ضدفسفوليپيد	یافتههایی مبنی بر وجود آنتیبادیهای ضدفسفولیپید، به دست آمده از طرق مقابل: (۱) سطوح غیرطبیعی		
	آنتیبادی IgM و IgM ضد کاردیولیپین، (۲) نتیجهٔ مثبت آزمایش استانداردلوپوس آنتیکوآگولانت یا (۳) نتیجهٔ		
	مثبت کاذب سیفیلیس که برای حداقل ۶ ماه، مثبت باقیمانده باشد و توسط نتیجهٔ منفی تست بی حرکتسازی		
	تروپونما پالیدوم یا تست جذب فلوئورسنت آنتی بادی تروپونمایی تأیید شده باشد.		
كمپلمان پايين	CH50 یا CC4 ،C3 پایین		
تست کومبس مستقیم	سنجش برای آنتیبادی ضد RBC، در غیاب شواهد بالینی آنمی همولیتیک		
	المامي		

^{*} این کرایتریا ابتدا در سال ۱۹۹۷ توسط کالج روماتولوژی آمریکا برای شناسایی بیماران در بررسیهای کلینیکی طراحی شد. این کرایتریا در سال ۲۰۱۲، بهروزرسانی شد. تشخیص لوپوس را در صورتی می گذاریم که بیمار حداقل ۴ مورد از موارد بالینی و ایمونولوژیکی را در هر زمانی (نه الزاماً همزمان) دارا بوده است، به نحوی که حداقل یک مورد از موارد بالینی و ۱ مورد از موارد ایمونولوژیک را دارا باشد.

پس از بحث درباره اصول کلی تحمل و خودایمنی، به بحث درباره متداول ترین و مهم ترین بیماریهای خودایمنی می پردازیم. با اینکه در مورد هر بیماری جداگانه توضیح داده خواهد شد، اما واضح است که همپوشانی قابل توجهی از نظر تظاهرات بالینی، سرولوژیک و مورفولوژیک وجود دارد. تنها بیماریهای خود ایمنی سیستمیک در این فصل آمدهاند و در مورد بیماریهای خودایمنی که یک عضو را درگیر می کنند، در بحث مربوط به خودشان توضیح داده خواهد شد.

لوپوس اريتماتو سيستميك

SLE یک بیماری خودایمن چند دستگاهی است که مشخصه آن طیف متنوعی از اتوآنتیبادیها، خصوصاً آنتیبادیهای ضد

هستهای (ANA) است. در این بیماری آسیب عمدتاً ناشی از رسوب کمپلکسهای ایمنی و اتصال آنتیبادیها به سلولها و بافتهای مختلف است. آسیب به پوست، مفاصل، کلیه و غشاهای سروزی غالب است اما به واقع هر ارگانی در بدن می تواند درگیر شود. از آنجایی که تظاهرات SLE بسیار متنوع است، یک کرایتریای مفصل برای این بیماری پیشنهاد شده است تا پزشکان بتوانند برای ارزیابی و تعیین نقشه درمانی از این کرایتریا مددجویند برای ارزیابی و تعیین نقشه درمانی از این کرایتریا مددجویند (جدول ۱۰–۵). اگر چه بیماری بسیار هتروژن است و هر بیماری ممکن است با تعدادی از این تظاهرات مراجعه کند. SLE، بیماری تقریباً شایعی است و شیوع آن در برخی جمعیتها می تواند تا ۴۰۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر باشد. با وجود اینکه می تواند تا ۴۰۰ مورد در هر چهارم زندگی بروز می یابد اما در هر SLE

جدول ۱۱-۵ اتو آخی بادی ها در بیماری های خودایمنی سیستمیک

		الله الله الله الله الله الله الله الله	Nacional Control of the Control of t
ار تباطات بيماري	% مثبت بودن	ويؤكى اتوأنتي باذي	بيماري
نفریت؛ اختصاصی SLE	45.	DNA دو رشته ای	SLE
	44.	UI-RNP	
اختصاصی برای SLE	77.	أنستىژن اسمیت (Sm) (پروتئین مرکزی	
		پار تیکل های کوچک RNP)	
ب <mark>لوک قلبی مادرزادی؛ لوپوس نوزادی</mark>	r0.	نوکلئوپروتئین Ro (SS-A)	
سندرم أنتىفسفوليپيد (در تقريباً ١٠٪ بيماران	TF.	کمپلکسهای فسفولیپید _ پروتئین (anti-PL)	
(SLE			
در سایر بیماریهای خودایمنی یافت می شود؛	90-1	أنتى ژنهاى هستهاى چندگانه (generic ANA's)	
اختصاصي نيست			
بیماری پوستی منتشر، بیماری ریوی؛ اختصاصی	7٧.	توپوایزومراز DNA نوع ۱	اسکــــلروز
برای اسکلروز سیستمیک			سيستميك
بیماری محدود پوستی، از دست دادن ایسکمیک	74.	پروتئینهای سانترومری (CENPها) A هو C	
انگشتان، هیپر تانسیون ریوی			
شروع حاد، کریز کلیوی اسکلرودرمی، سرطان	10-7-	RNA پلیمراز III	
حساسيت بيشتر	YΔ	Ro/SS-A	سندرم شوگرن
ویژگی بیشتر	۵.	La/SS-B	
بیماری ریوی بینابینی	۲۵	هيستيديل أمينوأسيل -tRNA سنتتاز، Jol	ميوزيت أتوايميون
درماتومیوزیت، راش پوستی	۵-۱.	أنتىژن هستهاى Mi-2	
ضایعات پوستی عروقی، بیماری ریوی بینابینی	۲۰-۲۵ (ژاپنیها)	MDA5 (گــــيرندههای ســـيتوپلاسمی RNA	
		و يروسي)	
درما تومیوزیت، سرطان	10-7.	پروتئین هستهای TIFh	
اختصاصي أرتريت روماتوئيد	۶٠-٨٠	CCP (پپتیدهای سیترولینهٔ حلقوی)، پروتئینهای	آر تریت روما توئید
		سيترولينة مختلف	
غير اختصاصي	5 Y ·	فاكتور روماتوئيد	
	41 1	ا المتحدد المت	

آنتی بادی های ضدهسته ای (ANA) ژنریک، با بسیاری از آنتی ژن های هسته ای واکنش می دهند و در کسر بالای از بیماران SLE، مثبت هستند، اگرچه در سایر بیماری های خودایمنی هم می توانند مثبت باشند.

٪ بیانگر درصد بیمارانی است که نتیجهٔ تستشان مثبت میشود.

سنی احتمال ایجاد آن وجود دارد حتی در سنین خردسال. همانند قاطبه بیماری های خود ایمنی، SLE به طور غالب، جنس مؤنث را درگیر می کند و نسبت زن به مرد در این بیماری در سنین تولیدمثلی زنان (۱۷ تا ۵۵ سال)، ۹ به ۱ است. از طرفی نسبت زن به مرد در این بیماری برای سنین کودکی و سنین بالای ۶۵ سال، ۲ به ۱ است. شیوع این بیماری در سیاه پوستها و هیسپانیکها (اسپانیولیهای آمریکای لاتین) ۲ تا ۳ برابر بیشتر از سفیدیوستها است.

آنتی بادی های ضد هستهای

خودایمنی یافت می شوند (جدول ۲۱-۵).

ANAها علیه آنتیژنهای هستهای را میتوان در چهار گروه تسقسیمبندی کرد: (۱) آنستیبادیهای علیه DNA و (۲) آنستیبادیهای علیه آنستیبادیهای علیه هلیه هلیه هستونها، (۳) آنتیبادیهای علیه پروتئینهای غیرهیستونی متصل به RNA و (۴) آنتیبادیهای علیه آنتیژنهای هستکی. متداول ترین روش مورد استفاده جهت شناسایی ANAها ارزیابی غیرمستقیم ایمونوفلورسانت

آنتی بادی ها در تشخیص و مدیریت بیماران دارای SLE

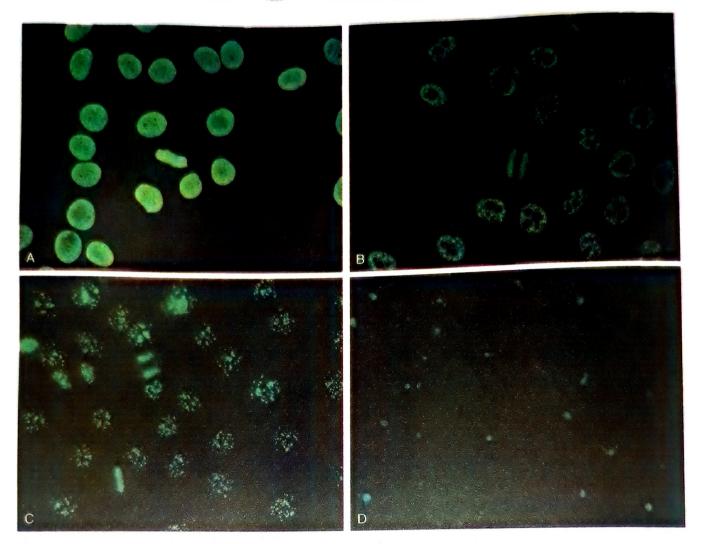
اتوأنتی بادی های موجود در SLE نقش بیماری زایی برجستهای

دارند، به عنوان مثال، گلومرولونفریت با واسطهٔ کمپلکس ایمنی

در SLE شایع است. اتوآنتی بادی هایی نیز در سایر بیماری های

طیف اتوآنتی باری ها در SLE

شاهعلامت SLE تولید اتوآنتیبادیها است. برخی آنتیبادیها علیه اجزای سیتوپالاسمی و هستهایاند در حالی که سایرین علیه آنتیژنهای سطحی سلولهای خونی. فارغ از ارزش این



شیکل ۲۲-۵ الگوهای رنگ پذیری آنتی بادی های ضد هسته ای. (A) رنگ پذیری منتشر یا هموژن هسته ها، معمولاً در حضور آنتی بادی های ضد dsDNA نوکلئوزوم ها و هستیون ها دیده می شود و در SLE شایع است. (B) الگوی نقطه نقطه معمولاً نشانگر وجود آنتی بادی هایی علیه آنتی ژنهای هسته ای گوناگون از جمله PS و RNPها است. (C) الگوی رنگ پذیری سانترومری در مواردی از اسکلروز سیستمیک، شوگرن و غیره دیده می شود. (D) الگوی هستکی در حضور آنتی بادی های ضد پروتئین های هسته ای شایع است.

- (IFA) است که اتوآنتی بادی هایی را که به آنتی ژنهای هستهای مختلف از جمله DNA، DNA و پروتئینها متصل می شوند غربالگری می نماید. در IFA چندین الگوی رنگ پذیری دیده می شود (شکل ۲۲–۵):
- الگوی رنگ پذیری منتشر یا هموژن (یکدست)، معمولاً بیانگر حضور آنتی بادی علیه کروماتینها، هیستونها و گاهی DNA در رشتهای است.
- الگوی رنگ پذیری حلقه ای یا محیطی در اغلب اوقات بیانگر حضور آنتی بادی علیه DNA دو رشته ای و در برخی اوقات بیانگر حضور آنتی بادی علیه پروتئین های پوشش هسته ای است.
- الگوی رنگ پذیری سانترومری بیانگر حضور آنتی بادی های اختصاصی سانترومرها است. این الگو، اغلب در افراد مبتلا به اسکلروز سیستمیک دیده می شود.
- الگوی رنگپذیری نقطه نقطه به وجود نقاط هم اندازه اتلاق می شود. این الگوه یکی از متداول ترین الگوهایی است که با میکروسکوپ فلوئورسنت دیده می شود و بنابراین کمترین ویژگی را دارد. این الگو نشان دهنده حضور آنتی بادی هایی علیه ساختارهای غیر DNAای هسته است، ساختارهایی همچون آنتی ژن های دیبونوکلئوپروتئین و آنتی ژن های واکنشگر A-SS و SS-R.

 الگوی رنگ پذیری هستکی به وجود چند نقطه مجزای فلوئورسانت درون هسته اتلاق می شود و بیانگر وجود آنتی بادی هایی علیه RNA است. این الگو اغلب در بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک دیده می شود.

الگوهای فلوئورسانت دقیقاً اختصاصی نوع خاصی از آنتیبادی نیستند و از آنجا که امکان حضور چندین نوع آنتیبادی بالاست، ترکیبی از این الگوها می تواند وجود داشته باشد. تلاشهایی در حال انجام است که سنجشهای کمی آنتیبادیهای اختصاصی، علیه ساختارهای مختلف، جایگزین بررسیهای میکروسکوپی شود. در حقیقت می توان به وسیله سنجشهای کمی، آنتیبادیهای علیه DNA دو رشتهای و همچنین آنتیژن اسمیت (Sm) را شناسایی کرد و در حال حاضر این سنجش برای SLE تشخیصی است. با این حال الگوهای رنگ پذیری کماکان ارزش تشخیصی دارند.

ساير اتوآنتي باديها

علاوه بر ANAها، بیماران لویوس، آنتیبادیهای دیگری نیز دارند (مثلاً علیه سلولهای خونی همچون RBCها، پلاکتها و لنفوسیتها). آنتی بادی های ضد فسفولیپید در ۴۰-۳۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس دیده می شود. این آنتی بادی ها علیه اپی توپهایی از پروتئینهای پلاسما ساخته می شوند، زمانی که پروتئینها با فسفولیپیدها تشکیل یک کمپلکس داده باشند. آنتیبادیهایی که علیه کمپلکس فسفولیپید $-\beta_2$ گلیکوپروتئین ساخته شدهاند با آنتی ژن کاردیولیپین نیز واکنش میدهند، این آنتی ژن در آزمایش سرولوژی سیفیلیس وجود دارد، در نتیجه افراد مبتلا به لوپوس ممكن است نتيجه آزمايش سرولوژي سيفيليسشان مثبت كاذب شود. مدت زمان ترومبوپلاستين نسبی (PTT) نوعی آزمایش لخته شدن خون است که در أزمایشگاه انجام می شود، از آنجایی که این تست نیازمند فسفولیپیدها است، ممکن است افراد دارای لوپوس PTT طولانی داشته باشند. در نتیجه بعضی اوقات به این آنتیبادیها "ضد انعقادهای لوپوسی" می گویند. علی رغم PTT طولانی در أزمايشگاه، افراد مبتلا به لويوس دچار عوارض مربوط به انعقاد بیش از حد (نظیر ترومبوز) میشوند، به این حالت وضعیت بیش انعقادي مي گويند (فصل ۴).

بيماريزايي

نقش اصلی در SLE. شکست در مکانیسمهایی است که وضعیت تحمل خودی را حفظ میکنند. همانند اغلب بیماریهای خودایمنی

شکست روشن نیست اما هم عوامل ژنتیکی و هم عوامل محیطی در این فرآیند نقش دارند.

فاكتورهاي ژنتيكي

چندین سری از شواهد از وجود استعداد ژنتیکی ابتلا به SLE حمایت می کند:

- نسبتهای خانوادگی. اعضای خانواده فرد مبتلا به SLE مشانس افزایش یافتهای برای ابتلا دارند و تا حدود ۲۰٪ فامیلهای درجه یک غیر مبتلا، اتوآنتیبادی دارند. شانس ابتلا در دوقلوهای یک تخمی ۲۵٪ و در دوقلوهای دوتخمی ۳–۱٪ است.
- HLA خـطر نسـبی ٔ بـرای افراد دارای HLA-DR2 یا HLA خـطر نسـبی ٔ بـرای افراد دارای HLA-DR3 محزمان وجود داشته باشند این خطر حدود ۵ است.
- سایر ژنها. نقص ژنی در مسیر کلاسیک پروتئینهای کمپلمان، خصوصاً C2 با C2 یا C4 در حدود ۱۰٪ بیماران SLE دیده می شود. نقص کمپلمانی ممکن است منجر به پاکسازی ناقص کمپلکسهای ایمنی و سلولهای آپوپتوز شده شود و متعاقباً تحمل سلولهای B مختل گردد. پلی مورفیسم گیرنده Fc مهاری (FcyRIIB) در برخی بیماران توصیف شده است، این گیرنده ممکن است در کنترل فعال سازی سلولهای B نقش داشته باشد. با مطالعات ارتباطات گسترده ژنی (GWAS) ژنهای بیشتری نیز دخیل دانسته شدهاند اما نحوه دخالت آنها در ایجاد بیماری مشخص نیست.

عوامل محيطي

شواهد بسیاری وجود دارد که عوامل محیطی در پاتوژنز SLE دخیل اند:

- مواجهه با اشعه UV، در بسیاری از افراد مبتلا منجر به بدتر شدن بیماری می شود. تابش UV ممکن است سبب القای آپوپتوز شود و همچنین از طریق افزایش معرفی DNA به وسیلهٔ TLRها، DNA را ایمونوژن کند. به علاوه، UV می تواند واسطهٔ ایجاد پاسخ ایمنی باشد. مثلاً از طریق تحریک کراتینوسیتها جهت تولید IL-1، سبب پیشبرد التهاب شود.
- تورش جنسیتی SLE تا حدی مربوط به عملکرد هورمونهای جنسی و تا حدی مربوط به ژنهای موجود در کروموزومهای X (مستقل از اثرات هورمونی) است.

¹⁻ partial thromboplastin time

²⁻ odds ratio

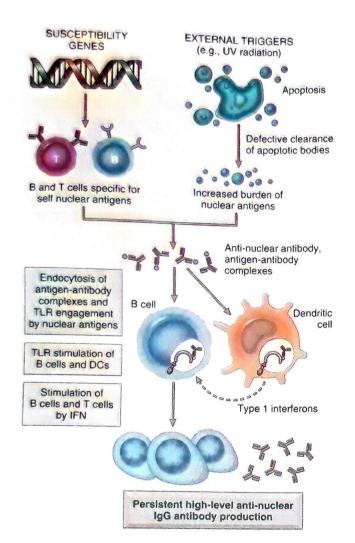
 داروهایی همچون هیدرالازین، پروکایین آمید و D-پنی سیلامین می توانند سبب القای اختلال شبه SLE شوند.

فاكتورهاي ايمونولوژيك

مطالعات اخیر بر روی مدلهای حیوانی و افراد مبتلا به SLE نشان داده است که چندین خطا و نقص ایمونولوژیکی بهن شکل تجمعی، سبب فعال شدن پایدار و کنترلنشدهٔ لنفوسیتهای واکنشگر علیه خود می شود.

- شکست در مکانیسم تحمل خودی سلولهای B ناشی از حذف ناکامل لنفوسیتهای B واکنشگر علیه خود، در مغز استخوان یا نقص در مکانیسمهای تحمل محیطی میباشد. سلولهای T کمککننده +CD4 که علیه آنتیژنهای نوکلئوزومی اختصاصی شدهاند نیز از سیکل و فرآیند تحمل خودی فرار کرده و در تولیداتوآنتیبادیهای با تمایل بالا که منجر به بیماری میشوند، شرکت میجویند. اتو آنتیبادیهای وابسته به سلول آلی هستند که در مراکز زایا تولید میشوند و افزایش تعداد سلولهای T کمککننده فولیکولار در خون بیماران SLE دیده شده است.
- اینترفرون نوع I. در SLE، سلولهای خونی نشانگرهایی دارند که بیانگر مواجهه با اینترفرون α (IFN-α) است، این اینترفرون نوعی اینترفرون نوع I است که عمدتاً توسط DCهای پلاسماسیتوئید ساخته می شود. برخی از مطالعات نشان دادهاند که این سلولها در بیماران مبتلا به SLE، مقادیر بیش از حدی از FN-α تولید می کنند.
- پیامهای TLR. مطالعه بر روی مدلهای حیوانی نشان داده است که TLRهایی که DNA و RNA را شناسایی میکنند (خصوصاً TLRهای که DNA و TLRهای که RNA را شناسایی میکند)، سیگنالهایی را تولید میکنند که سبب فعال شدن سلولهای طای میشود که علیه آنتیژنهای هستهای خودی اختصاصی شدهاند.
- از سیتوکاینهای دیگری که ممکن است در فعال سازی تنظیم نشدهٔ سلول B نقش داشته باشند، BAFF عضو خانواده TNF است که بقای سلولهای B را بیشتر میکند. در برخی بیماران و مدلهای حیوانی، افزایش تولید BAFF گزارش شده است؛ و با استفاده از آنتیبادیای که BAFF را بلوک کند، پژوهشگران توانستهاند موفقیتی نسبی در درمان SLE در مدلهای آزمایشگاهی به دست آورند.

مدلی برای نحوهٔ بیماریزایی (SLE) از بحث انجام شده مشخص گشت که ناهنجاریهای



شمکل ۲۳-۵ مدل بیماریزایی لوپوس اریتماتوی سیستمیک. استعداد ژنتیکی و مواجهه سبب نقص در تحمل نسبت به خود و پایداری آنتیژنهای هستهای می شود. نتیجهٔ این قضیه، پاسخ آنتی بادی هایی علیه آنتی ژنهای هستهای خودی است که این پاسخ توسط عملکرد اسیدهای نوکلئیک بر سلولهای دندریتیک (DCها) و سلولهای B و تولید اینترفرون نوع ۱، تقویت می شود. Toll، گیرندههای شبه Toll.

ایمونولوژیک در SLE (هم ناهنجاریهای اثبات شده و هم ناهنجاریهای محتمل دانسته شده) پیچیده و گوناگوناند. با این حال میتوان با استفاده از نتایج حاصله از مطالعات انسانی و حیوانی، مدلی فرضیهای برای نحوه بیماریزایی SLE مطرح کرد (شکل ۲۳–۵). تابش UV و سایر عوامل آسیبرسان محیطی به آپوپتوز سلولها منجر میشوند. پاکسازی ناکافی به آپوپتوز سلولها منجر میشوند. پاکسازی ناکافی بیقایای حاصل از هسته این سلولها، به حجم زیادی از آنتیژنهای هستهای منتج میشود. از طرفی، اشکالات زمینهای موجود در لنفوسیتهای B و T، منجر به نقص در فرآیدند تحمل خودی میشود. این لنفوسیتها توسط فرآیدند تحمل خودی میشود. این لنفوسیتها توسط آنتیژنهای هستهای خودی تحریک میشوند و علیه این

آنتی رادی حاصله، به گیرندههای Fc روی سلولهای B و آنتی رادی حاصله، به گیرندههای Fc روی سلولهای B و سلولهای دندریتیک متصل می شوند و برخی از آنها وارد سلولها می شوند. اجزای آنتی رانهای هستهای، TLRها را درگیر می کنند و با تحریک سلولهای B منجر به تولید آنتی بادی های بیشتر می شوند. همچنین TLR، سلولهای دیگر را دندریتیک را فعال می کند تا اینترفرون و سایتوکاینهای دیگر را تولید کنند. این سایتوکاینهای تولیدی، پاسخ ایمنی را تقویت تولید کنند و آپویتوزهای بیشتر را سبب می شوند. نتیجه خلاصه شده این اتفاقات، چرخهای از رهاسازی آنتی ران و فعال شدن ایمنی است که به تولید هرچه بیشتر اتوآنتی بادی های با شمایل بالا منتج می شود.

مكانيسمهاي آسيب بافتي

اتوآنتی بادی های مختلف عامل اغلب ضایعات SLEاند.

- اغلب ضایعات سیستمیک توسط کمپلکسهای ایمنی می شوند (افزایش حساسیت نوع III). کمپلکسهای DNA ـ آنتی DNA را می توان در گلومرولها و عروق کوچک این افراد پیدا کرد. سطح پایین کمپلمان سرم (ثانویه به مصرف پروتئینهای کمپلمان) و رسوب گرانولار کمپلمانها و ایمونوگلوبولینها در گلومرولها، از این تئوری که ماهیت این بیماری به علت کمپلکس ایمنی است، حمایت میکند. ارتشاح سلولهای T در کلیه، به کرات در این بیماری دیده می شود اما نقش آن در تخریب بافتی به طور کامل روشن نیست.
- اتوآنتیبادیهای مختلف در بیماریزایی و تظاهرات بالینی SLE نقش دارند (نوع II افزایش حساسیت). اتو انتی بادی های عليه RBCها، WBC و يلاكتها، اين سلولها را ايسونيزه کرده و با پیشبرد آپوپتوز این سلولها، منجر به سیتوپنی می شود. شواهدی وجود ندارد که نشان دهد ANAها (که در تشکیل کمپلکسهای ایمنی دخیلاند) میتوانند به درون سلولهای دست نخورده نفوذ کنند. اما اگر هسته سلول در معرض قرار بگیرد، ANAها می توانند به آن متصل شوند. در بافتها، همه سلولهای آسیبدیده، با DNA واکنش میدهند و الگوی کروماتینی خود را از دست داده و هموژن مي گردند؛ به اين ها "اجسام LE" يا اجسام هماتوكسيلين كفته می شود. مرتبط با همین پدیده، ما می توانیم سلول های LE را در خون این افراد، در محیط آزمایشگاه مشاهده کنیم. سلول LE در حقیقت یک فاگوسیت است (نوتروفیل یا ما کروفاژ) که هسته سلول آسیبدیده را بلعیده است. در گذشته، یافتن سلول LE، نوعی تست برای SLE بود. اما با

وجود تکنیکهای جدید در شناسایی ANAها، این آزمایش به تاریخ پیوسته است. گاهی وقتها سلولهای LE در افیوژن پریکاردی یا پلوری بیماران یافت می شود.

- سندرم آنتی بادی ضد فسفولیید. بیماران دارای آنتی بادی های ضد فسفولیپید ممکن است دچار ترومبوزهای وریدی یا شریانی شوند، که این امر ممکن است با سقطهای خود به خودی و ایسکمی های موضعی مغزی و چشمی در ارتباط باشد. این مجموعه از ویژگی های بالینی مرتبط با لوپوس را سندرم آنتی بادی ضد فسفولیید می گویند. مکانیسمهای ترومبوز مشخص نیست ولی آنتی بادی ضد فاکتورهای انعقادی، پلاکتها و سلولهای اندوتلیال را مسئول ایجاد این ترومبوزها فرض می کنند (فصل ۴). برخی بیماران این آنتی بادی ها و سندرم های بالینی آن را دارند بدون اینکه مبتلا به لوپوس باشند. به بیماران این آنتی بادی ها و سندرم های بالینی آن را دارند بدون اینکه مبتلا به لوپوس باشند. به بیماری این بیماران سندرم اولیه آنتی بادی ضد فسفولید می گویند (فصل ۴).
- ملت تظاهرات عصبی ـ روانی neuropsychiatric) SLE را عبور آنتیبادیها از سد خونی ـ مغزی و واکنش آنها با نورونها و گیرندههای انتقال دهنده عصبی گوناگون میدانند. اگرچه این مسئله احتمالاً در همهٔ موارد صادق نیست و مکانیسمهای دیگری نیز پیشنهاد شده است که شامل عوامل ایمنی دیگر، از جمله سایتوکاینها میشوند و این سایتوکاین نیز ممکن است در اختلالات شناختی و سایر ناهنجاریهای SLE، نقش داشته باشند.

ريختشناسي

SLE یک بیماری عمومی با تظاهرات متغیر است. درصد شیوع درگیری ارگانهای مختلف در جدول ۱۲-۵ آمده است. شاخصترین تعییرات ریختشناسی در نعیجه رسوب مجموعههای ایمنی در عروق خونی، کلیهها، بافت همبند و پوست به وجود می آید.

عروق خونی، یک واسکولیت نکروزدهندهٔ حاد که مویرگها، سرخرگهای کوچک و آرتریولها را مبتلا میسازد ممکن است در هر بافتی وجود داشته باشد. مشخصهٔ این آرتریت وجود نکروز و تهنشستهای فیبرینوئید در درون جدار رگها است. در مراحل مزمن، رگهای درگیر دستخوش ضخیمشدگی فیبرو همراه با تنگشدگی مجرای داخلی میشوند.

جدول ۱۷-۵ تر خاهرات باتولوژیک و بالینی لوپوس اربستماتوی سیستمیک

تظاهرات باليني	A
هماتولوژیک	شيوع در بيماران (٪)*
	1
أر تریت، درد مفاصل یا درد عضلانی	19.
پوست	٨۵
تب	22-12
خستگی	۸٠-١٠٠
كاهش وزن	۶.
کلیوی	۵۰-۲۰
عصبی - روانی	70-70
پلوریت	40
پریکاردیت	70
گوارشی	۲.
پدیده رین <mark>و</mark> د	10-4.
چشمى	۵-۱۵
نوروپاتی محیطی	10

* این درصدها حدودی است و احتمالاً در سن، جنس و نژادهای مختلف متفاوت است.

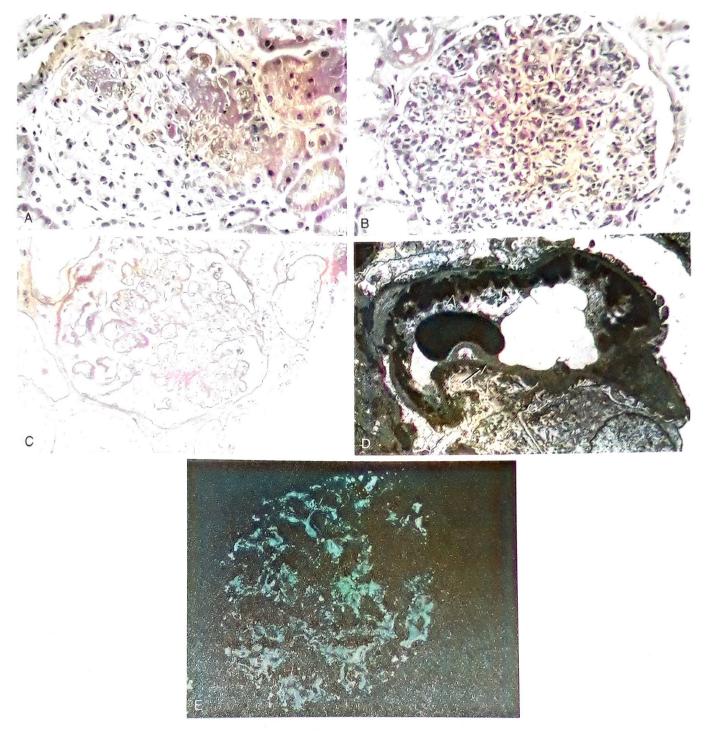
کلیه دارند و در حقیقت اگر کلیه توسط میکروسکوپ الکترونی و ایمونوفلوئورسانس مورد بررسی قرار بگیرد، همیشه شواهدی از غیر طبیعی بودن را دارد. درگیری کلیوی چندین شکل دارد و این اشکال درگیری با رسوب کمپلکس ایمنی، گلومرولها ارتباط دارند. طبق الگویی که در حال حاضر مورد توافق است، شش الگوی بیماری گلومرولی وجود دارد. لازم به تذکر است که بین این کلاسها همپوشانی وجود دارد و ممکن است یک ضایعهای در یک همپوشانی وجود دارد و ممکن است یک ضایعهای در یک رمان در یک کلاس و در زمان دیگر در کلاس دیگری طبقه بندی شود. بنابراین تعیین درصدهایی که نشاندهنده وجود هر کدام از این کلاسها در بیماران باشد، دشوار است. به این بسنده میکنیم که بگوییم کلاس I ناشایع ترین و کلاس VI شایع ترین الگو است.

• نفریت لوپوسی مزانژیال حداقل (کلاس ۱). بسیار ناشایع است و مشخصه آن رسوب کمپلکس ایمنی در مزانژیوم است که توسط میکروسکوپ الکترونی و فـــلوئرسانس دیــده مــیشود امـا در بــررسی بـا میکروسکوپ نوری، تغییرات ساختاری وجود ندارد.

 نفریت لوپوسی مزانژیال پرولیفراتیو (کلاس II). مشخصه آن تکثیر سلولهای مزانژیال است که اغلب با انباشته شدن ماتریکس مزانژیال و رسوب گرانولارمزانژیومی ایمونوگلوبولینها و کمپلمانها، همراهی دارد و مویرگها گلومرولی درگیر نشده باقی ماندهاند.

نفریت لوپوسی فوکال (کلاس III). به صورت درگیری کمتر از ۵۰٪ گلومرولها تعریف می شود. ضایعات ممکن است سگمنتال (تنها قسمتی از گلومرول درگیر شده است) یا گلوبال (همه گلومرول درگیر است) باشد. در گلومرول درگیر ممکن است ادم و تکثیر سلولهای اندوتلیال و مزانژیومی، به همراه تجمع لوکوسیتها رخ دهد. همچنین گلومرول درگیر ممکن است دچار نکروز مویرگی و ترومبوز هیالینی شود. همچنین در اغلب موارد، همراه نکروز کانونی (فوکال) و تشکیل هلال، تکثیر خارج مویرگی هم وجود دارد (شکل ۲۴ A ۲-۲). تظاهرات بالینی این کلاس از هماچوری و پروتئینوری خفیف تا نارسایی کلیوی حاد متفاوت است. در زمان فعال بودن بیماری، کست RBC در ادرار شایع است. برخی از بیماران به سمت گلومرولونفریت منتشر يسيشرفت ميكنند. ضايعات التهابي فعال (يا پرولیفراتیو) ممکن است به طور کامل بهبود یافته یا به سمت اسكار گلومرولي سگمنتال يا گلوبال مزمن پیشرفت کنند.

نفریت لوپ وسی منتشر (کلاس IV). شایع ترین و شدید ترین فرم نفریت لوپوسی است. صایعات شبیه کلاس III است اما در وسعت ضایعات تفاوت وجود دارد؛ در نفریت لوپوسی منتشر، نیم یا بیش از نیمی از گلومرولها درگیراند. در گلومرولهای درگیر، تکثیر اندوتلیال، مزانژیال و اپی تلیال دیده می شود (شکل اندوتلیال، مزانژیال و اپی تلیال دیده می شود (شکل شدن فضای مزمن می شود. رسوب زیر اندوتلیالی کمپلکس ایمنی ممکن است سبب ضخیم شدگی دور تا دور دیواره مویرگها شود که به این ساختار در بررسی با میکروسکوپ نوری، حلقه سیمی امی گویند (شکل با میکروسکوپ الکترونی و فلوئورسانس مشاهده کرد میکروسکوپ الکترونی و فلوئورسانس مشاهده کرد (شکل میکروسکوپ الکترونی و فلوئورسانس مشاهده کرد



شیکل ۲۴-۵ نفریت لوپوسی. A. نفریت لوپوسی کانونی با دو ضایعه نکروزان در گلومرول (در موقعیت ساعت ۱۱ و ۲) (رنگ آمیزی ۱۴-۸ خارج مویرگی در این بیمار برجسته نیست. B. نفریت لوپوسی منتشر. به افزایش کلی تعداد سلولها در گلومرول دقت کنید (رنگ آمیزی ۱۴-۳. ک. نفریت لوپوسی که گلومرولی در این بیمار برجسته نیست متعدد "حلقه سیمی" که تجمعات گسترده ساب اندو تلیال از کمپلکسهای ایسمنی دست نشان می دهد (رنگ آمیزی اسید شیف). D. نمای میکروسکوب الکترونی از یک حلقه مویرگی گلومرول کلیوی در بیمار مبتلا به نفریت SLE. تجمعات دنس ساب اندو تلیال "حلقه های سیمی" هستند که زیر میکروسکوب نوری دیده می شوند. E. تجمع آنتی بادی IgG با الگوی گرانولر که توسط ایمونو فلورسانس تشخیص داده شده است (نوک پیکانها) بر روی غشای پایه (پیکان).

نفریت لوپوسی غشایی (مامبرانوس) (کلاس ۷). مشخصه آن ضخیم شدگی منتشر دیوارههای مویرگی به علت رسوب کمپلکسهای ایمنی در فضای زیراپی تلیالی است که این فرآیند مشابه نفروپاتی ایدیوپاتیک غشایی است که در فصل ۱۴ توضیح داده شده است. به طور معمول در همراهی با کمپلکسهای ایمنی، تولید افزایش یافته ماده شبه غشای پایه دیده میشود که منجر به ظهور خفرهها و دندانهها در رنگ آمیزی نقره میشود. این ضایعه عموماً با پروتئینوری شدید یا سندرم نفروتیک همراهی دارد و پروتئینوری شدید یا سندرم نفروتیک همراهی دارد و ممکن است همزمان با نفریت لوپوس منتشر یا فوکال نیز دیده شود.

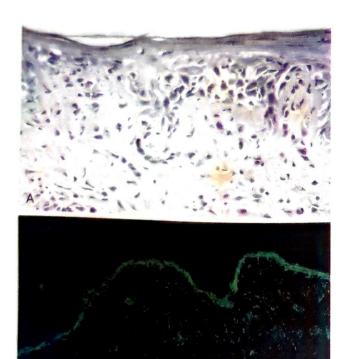
نفریت لوپوسی اسکلروزان پیشرفته (کلاس VI).

 مشخصه آن اسکلروز بیش از ۹۰٪ گلومرولها است

 که بیانگر بیماری کلیوی مرحله آخر است.

تغییرات اینترستیشیال و توبولی وجود دارد. به ندرت ممکن است ناهنجاری غالب، ضایعات توبولواینترسیتشیال باشد. در بسیاری از بیماران نفریت لوپوس، کمپلکسهای ایمنی مجزایی در غشاهای پایه موریگهای توبولی یا اطراف توبولی دیده میشود. برخی اوقات، فولیکولهای به خوبی سازمان یافته سلول B در اینترستیشیوم یافت میشود که ممکن ات منجی برای اتوآنتیبادیها باشد.

پوست. بثورات اریتماتوی مشخص بر روی برآمدگی گونهها و پل بینی، که طرحی به شکل پروانه ایجاد مینماید، تقریباً در نیمی از بیماران مشاهده میشود، اما بثورات مشابهای ممکن است بر روی اندامها یا تنه مشاهده شود. کهیر، تاول، ضایعات ما کولوپاپولار و زخم نیز ممکن است وجود داشته باشد. مواجهه با نور آفتاب میتواند محرک یا تشدیدگر اریتم باشد. از نظر بافتشناسی، تخریب میعانی لایهٔ قاعدهای اییدرم، در مناطق درگیر دیده میشود (شکل لایهٔ قاعدهای اییدرم، در مناطق درگیر دیده میشود (شکل عروقی میتواند وجود داشته باشند. واسکولیت به همراه عروق فیبرینوئید ممکن است غالب باشد. در بررسی با نیکروز فیبرینوئید ممکن است غالب باشد. در بررسی با میکروسکوپ ایمونوفلوئورسانس، رسوب ایمونوگلوبولین و



1 46

شعکل ۲۵-۵ لوپوس اریتماتوی سیستمیک که پوست را درگیر کرده است. A. برش رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین ـ اثوزین که نشاندهندهٔ تخریب میعانی لایهٔ قاعدهای اپی درم و ادم در پیوستگاه درم و اپی درم است. B. عکس گرفته شده توسط میکروسکوپ ایمونوفلورسانس که نسمونهٔ مربوط به آن برای IgG رنگ آمیزی شده است، نمایانگر ته نشستهایی از ایمونوگلوبولین در امتداد پیوستگاه درم و اپی درم میباشد.

کمپلمان در طول پیوستگاه درم ـ اپیدرم، دیده می شود (شکل ۲۵B–۵)؛ این یافته ها میمکن است در پوست غیر درگیر نیز یافت شود. این یافته برای SLE تشخیصی نیست و گاهی در اسکلرودرمی و درماتومیوزیت هم دیده می شود. درگیری مفاصل به طور معمول به صورت نوعی سینوویت غیراروزیو با دفورمتی اندک است که از آرتریت دفورمیتی دهنده RA متفاوت است.

درگیری دستگاه عصبی مرکزی (CNS). با وجود اینکه در گذشته تصور می شد، تظاهرات عصبی ـ روانی SLE، به علت واسکولیت حاد است امابعداً دیده شد که در برسیهای بافتشناسی سیستم عصبی این بیماران، واسکولیت قابل توجه بسیار نادر است. در عوض، برخی

اوقات انسداد غیر التهابی عروق کوچک به وسیله تکثیر اینتیما دیده میشود که این تکثیر ممکن است به علت آسیب اندوتلیال به وسیلهٔ اتوآنتیبادیها یا کمپلکسهای ایمنی باشد.

پریکاردیت و درگیری سایر حفرههای سروزی. التهاب غشاهای سروزی ممکن است حاد، تحت حاد یا مزمن باشد. طی فاز حاد، برخی اوقات سطوح مزوتلیال با اگزودای فیبرینی پوشیده می شود. در ادامه این غشاها ضخیم و توپر شده و با بافت فیبری کرکدار مانندی پوشیده می شود که می تواند به ازکارافتادگی و تخریب نسبی یا کامل غشای سروزی منجر شود. افیوژن پلوری و پریکاردی ممکن است وجود داشته باشد.

سیستم قلبی عروقی. درگیری قلب می تواند به صورت آسیب به هر یک از لایههای آن تظاهر کند. تا ۵۰٪ بیماران، درگیری بی علامت یا علامت دار پریکارد دارند. میوکاردیت کمتر شایع است و ممکن است سبب تاکیکاردی و ناهنجاریهای الکتریکی قلب شود. اندوکارویت دریچهای (که به آن لیبمن ـ ساکس نیز می گویند) تا پیش از مصرف گسترده استروئیدها، شایع تر بود. این اندوکاردیت استریل به شکل رسوبات زگیلی شکل منفرد یا متعدد ۳-۱ میلی متری، هر یک از سطوح لتهای دریچهها را می تواند در گیر کند (شکل ۲۶-۵). اگر بخواهیم مقایسه کنیم، و رئتاسیونهای اندوکاردیت عفونی بزگترند درحالی که وژتاسیونهای اندوکاردیت عفونی بزگترند درحالی که وژتاسیونهای بیماری روماتیسم قلبی کوچکتر و محدود به ورتاسیونهای دریچهها راستایی در امتداد محل بههم رسیدن لتهای دریچهها راستایی در امتداد محل بههم رسیدن لتهای دریچهها

تعداد روزافزونی از بیماران، دچار بیماری عروق کرونر قلب میشوند که به صورت آنژین یا سکته قلبی تظاهر میابد. این عوارض ممکن است در بیماران جوانی که مدت زیادی از بیماری آنها میگذرد، دیده شود و به خصوص در کسانی که با کورتیکواستروئیدها درمان شدهاند، شایع تر است. نحوه بیماریزایی این آترواسکلروز کرونری شایع تر است. نحوه بیماریزایی این آترواسکلروز کرونری تسهیلشده مشخص نیست ولی احتمالاً چندعاملی است. عوامل خطر آترواسکلروز همانند هیپرتانسیون، چاقی و عوامل خطر آترواسکلروز همانند هیپرتانسیون، چاقی و هیپرلیپیدی در بیماران SLE شایع تر از جمعیت کلی است. بهعلاوه کمپلکسهای ایمنی و آنتیبادهای ضدفسفولیپید، میتوانند سبب آسیب اندوتلیالی و پیشبرد آترواسکلروز شوند.

طحال. تـظاهرات شايع در SLE، اسپلنومگالي،



شیکل ۲۶-۵ اندوکاردیت لیبمن ـ ساکس دریچه میترال در لوپوس ارتیماتو. وژتانسیونهایی که به حاشیه لت ضخیم شده دریچه جسیدهاند؛ پیکان نشان داده شده است.

ضخیم شدگی کیسول و هیپرپلازی فولیکولار است. در شریانهای پنیسیلیاری مرکزی ممکن است اینتیما و سلولهای عضله صاف، دچار هیپرپلازی متحد المرکز شود که به این ضایعات، ضایعات پیازی نیز میگویند.

ریه. علاوه بر پلوریت و افیوژن پلور، برخی موارد بیماران دچار عارضههایی همچون فیبروز بینابینی مزمن و هیپرتانسیون ریوی ثانوی میشوند.

سایر اندامها و بافتها. وجود اجسام LE (یا اجسام SLE هماتوکسیلین) در مغز استخوان، قویاً مطرحکننده SLE است. گردهای لنفاوی ممکن است به علت هیپرپلازی فولیکولهای سلول B بزرگ شوند یا حتی به سبب واسکولیت، لنفادنیت نکروزان حادث شود.

تظاهرات باليني

SLE نوعی بیماری چند سیستمی است که تظاهرات بالینی بسیار متغیری دارد و تشخیص آن بر اساس مجموعهای از یافتههای بالینی، سرولوژیک و مورفولوژیک تشخیص داده می شود (جدول ۲۰-۵ را ببینید). این بیماری می تواند به صورت حاد و یا بطئی آغاز شود. معمولاً بیمار زن جوانی است که برخی

ما تمام ویژگیها زیر را دارد: راش پروانهای بر روی صورت، تب، درد و بدون بد شکلی (دفورمیتی) بر روی یک یا چند مفصل، درد پلورتیک سینه و حساسیت به نور. با این حال، در بساری از بیماران تظاهرات بالینی SLE مخفی و گیجکننده هستند و ممکن است به صورت اشکالی نظیر بیماری تبدار با منشأ نامعلوم، یافتههای ادراری غیرطبیعی یا بیماری مفصلی که صورت RA یا تب روماتیسمی به خود بگیرد خود را نشان دهد. ANAهای ژنریک که به وسیله سنجشهای ایمونوفلوئورسانس شناسایی میشوند، در ۲۰۰٪ بیماران دیده میشونداما این یافته براى SLE اختصاصى نيست. يافتههاى باليني مختلف نظير هماچوری، کستهای گلبول قرمز، پروتئینوری و سندرم نفروتیک (فصل ۱۴) آنمی و ترومبوسیتوپنی از تـظاهرات ایـن بیماری است که در برخی از بیماران ممکن است مشکل بالینی غالب باشد. در بیماران دیگر تظاهرات عصبی ـ روانی نظیر سایکوز یا تشنج یا بیماری عروق کرونر ممکن است اختلال بالینی اصلی باشد. در سایر بیماران تظاهرات عصبی روانی نظیر سایکوز یا تشنج یا بیماری عروق کرونر ممکن است اختلال باليني اصلى باشد. بيماران مبتلا به SLE احتمالاً به دليل اختلال عملکرد ایمنی زمینهای و درمان با داروهای سرکوبکننده ایمنی در معرض ابتلا به عفونت هستند. سیر بیماری متغیر و غیرقابل پیش بینی است. موارد نادر و حادی بوده است که طی چندین هفته تا چندین ماه سبب مرگ بیمار شده است. اغلب با درمان مناسب بیماری خود را به صورت حملات شعلهور شدن و خاموش شدن بیماری طی چندین سال یا حتی چندین دهه خود را نشان میدهد. طی حملات حاد شعلهور شدن افزایش تجمع کمپلکسهای ایمنی و فعال شدن کمپلمان سبب افت سطح كمپلمان مى شود. معمولاً حملات تشديد متعاقب آن، بیماری با کورتیکواستروئیدها یا سایر داروهای سرکوبکننده ایمنی درمان میشوند. در برخی بیماران حتی بدون درمان، بیماری سیر خوشخیمی را طی میکند و تنها تظاهرات پوستی و هماچوری برای چندین سال وجود دارد. بقای ۵ ساله و ۱۰ ساله این به ترتیب حدود ۹۰٪ و ۸۰٪ است. شایع ترین علل مرگ عبارتند از نارسایی کلیوی و عفونتها. بیماری عروق کرومز، در حال تبدیل شدن به یکی از علل مهم رگ است. بیمارانی که تحت درمان با استروئیدها و دیگر داروهای سرکوبکننده ایمنی قرار می گیرند، در معرض عوارض معمول چنین داروهایی قرار دارند.

همان طور که گفتیم، بیماری پوستی به همراه درگیری چند سیستمی در این بیماری نسبتاً شایع است. در ادامه، دو سندرمی آورده شده است که در آنها درگیری پوستی، تظاهر منفرد یا غالب بیماری است.

لوپوس اریتماتوی ریسکو ثیر مزمن

لوپوس ارتیماتوی دیسکوئید مزمن، بیماری ای است که تظاهرات پوستی آن شبیه SLE است اما تظاهرات سیستمیک آن نادر پوستی آن شبیه SLE است اما تظاهرات سیستمیک آن نادر است. مشخصه این بیماری، وجود پلاکهای پوستی است که غالباً در ناحیه صورت و اسکالپ وجود دارند و این پلاکها، درجات مختلفی از ادم، اریتم، پوستهریزی، فولیکولار پلاگینگ و آتروفی پوست را از خود نشان می دهند. این ضایعات به وسیله داشیه اریتماتو برجسته، احاطه شدهاند. این بیماری در ۵ تا ۱۰ درصد موارد (معمولاً پس از سالها) به سمت SLE پیشرفت درسکوئید در پوست خود داشته باشند. حدود ۳۵٪ بیماران، میکند. از سوی دیگر، ممکن است برخی بیماران SLE، ضایعات دیسکوئید در پوست خود داشته باشند. حدود ۳۵٪ بیماران، ازمایش ANA ژنریک مثبت دارند اما حضور آنتی بادیهای آزمایش DNA دورشـــتهای، نـــادر است. بـــرسیهای ایمونوفلوئورسانس بیوپسیهای پوستی، نشان دهنده رسوب ایمونوفلوئورلینها و C3 در پیوستگاه درم و اپی درم در این بیماری است که این یافته مشابه یافته متناظر در بیماری SLE است.

اصطلاح لوپوس اریتماتوی پوستی تحت حاد، به گروهی از بیماریها اتلاق می شود که در طیف بین SLE و لوپوس اریتماتویی که تنها پوست را درگیر کرده است، قرار دارند. راش پوستی در این بیماری، تمایل دارد که منتشر و سطحی باشد. اکثر بیماران علایم سیستمیک خفیفی دارند که مشابه SLE است. ارتباط قویای میان آنتی بادی های علیه آنتی ژن SS-A و ژنوتیپ HLA-DR3 و جود دارد.

لویوس اریتماتوی القا شره با رارو

نوعی سندرم شب SLE در بیمارانی که برخی داروها را مصرف میکنند، دیده می شود، داروهایی نظیر: هیدرالازین، پروکایین آمید، ایزونیازید و D- پنی سیلامین. جالب است که داروهای ضد TNF که در درمان آرتریت روماتوئید و بیماریهای خودایمنی دیگر سودمند است، می تواند سبب ایجاد لوپوس القا شده با دارو شهود. بسیاری از این داروها با تولید ANAها، خصوصاً آنتی بادی های علیه هیستون ها همراهی دارند. با قطع داروی مربوطه، این بیماری بهبودی می یابد.

خلاصه

لوپوس اریتماتوی سیستمیک

• SLE یک بیماری خودایمن است که تـوسط آنـتیبادیهای خودی که علیه دیگر آنتیبادیهای بدن ایـجاد میشوند، بهوجود میآید و به تشکیل مجموعههای ایمنی میانجامد.

- آنتی بادی های خودی اصلی و انواعی که مسئول تشکیل مجموعه های ایمنی هستند، علیه آنتی ژنهای هستهای عسمل می کنند. سایر آنتی بادی های خودی علیه گلبول های قرمز، پلاکتها و مجموعه های متنوع فسفولیپیدی با پروتثین ها واکنش می دهند.
- تظاهرات بیماری شامل نفریت، ضایعات پوستی و آرتبریت (به علت رسوب کمپلکسهای ایمنی) و اختلالات خونی و عصبی است.
- علایم زمینهای شکست تحمل در SLE نامشخص است و می تواند شامل افزایش یا تداوم حضور آنتی ژنهای هستهای، به ارث رسیدن ژنهای هستهای و عوامل محیطی (نظیر پرتو UV که به آپوپتوز سلولی و آزاد شدن پروتئینهای هستهای می انجامد) باشد.

آرتريت روماتوئيد

آرتریت روماتوئید نوعی بیماری خودایمنی است که عمدتاً مفاصل را درگیر میکند اما بافتهای خارج مفصلیای همچون پوست، عروق خونی، ریهها و قلب نیز ممکن است درگیر شود. به علت اینکه این عمدهٔ تظاهرات این بیماری در مفاصل است، در فصل ۲۱ مورد بحث قرار گرفته است.

سندرم شوگرن

سندرم شوگرن کی بیماری مزمن است که مشخصهٔ آن خشکی چشـمها که رکـراتـوکونژنکتیویت سـیکا) و خشکی دهان (گزروستومی) به علت تخریب غدد اشکی و بزاق با میانجیگری است. این بیماری بهصورت یک اختلال منفرد (شکل اولیه)، که سندرم سیکا نیز نامیده میشود، یا با شیوع بیشتر در ارتباط با یک بیماری خودایمنی دیگر (شکل ثانویه) رخ میدهد. از میان این اختلالات مرتبط، RA از همه شایعتر است، اما برخی از بیماران SLE، پلیمیوزیت، اسکلرودرمی، واسکولیت، بیماری بافت همبند مختلط یا بیماری تیروئیدی خودایمنی دارند.

به طور مشخص، در غدد بزاقی واشکی، ارتشاح متراکم لنفوسیتی دیده می شود که عمدتاً از سلولهای T کمککننده $^+$ CD4 و تا حدی سلولهای B از جمله پلاسما سلها، تشکیل شدهاند. بررسیهای سرولوژیک، اتوآنتی بادی ها دیده می شود. با استفاده از تکنیکهای حساس، در $^+$ 8٪ بیماران آنتی بادی هایی علیه دو آنتی ژن ریبونوکلئوپروتئینی SS-A(RO) و SS-B(La) علیه دو آنتی ژن ریبونوکلئوپروتئینی می شود. تیترهای بالای

آنتیبادی علیه SS-A با شروع زود هنگام بیماری، دوره طولانی تر بیماری و تظاهرات خارج غدهای بیماری، همچون واسکولیت پوستی و نفریت همراهی دارد. این اتوآنتیبادی ها در درصد کمی از بیماران SLE نیز دیده می شود و بنابراین برای سندرم شوگرن تشخیصی نیستند. به علاوه، حدود ۷۵٪ بیماران فاکتور روماتوئید مثبت (نوعی آنتیبادی که با IgG خودی واکنش می دهد) و ۸۰-۸۰٪ بیماران ANA مثبت دارند.

روند بیماریزایی

نحوه بیماریزایی سندرم شوگرن مبهم باقی مانده است اما پاتولوژی و سرولوژی این بیماری و همراهی هر چند ضعیف آن با برخی آللهای HLA همگی اشاره به نقش فعال شدن لنفوسیتهای B و T واکنش دهنده با خود، دارد. محرک آغازگر این بیماری ممکن است که یک عفونت ویروسی غدد بزاقی باشد که سبب مرگ سلولی موضعی و آزاد شدن آنتیژنها گردد. مرافرادی که به لحاظ ژنتیکی مستعد هستند، ممکن است سلولهای T +CD4 و سلولهای Bای که برای این آنتیژنها واکنشهای ایمنی شرکت کنند که به آسیب بافتی و گاها فیبروز منجر شود. با این حال، نقش سایتوکاینهای خاص یا زیرمجموعههای خاصی از سلولهای T و همچنین ماهیت زیرمجموعههای خاصی از سلولهای T و همچنین ماهیت اتوانتیژنهایی که توسط لنفوسیتها شناسایی میشوند،

ريختشناسي

غدد اشکی و بزاقی اهداف عمده هستند، اما سایر غدد مترشحه، از جمله آنهایی که در مجاری گوارشی و تنفسی فوقانی، و واژن قرار دارند نیز ممکن است گرفتار شوند.

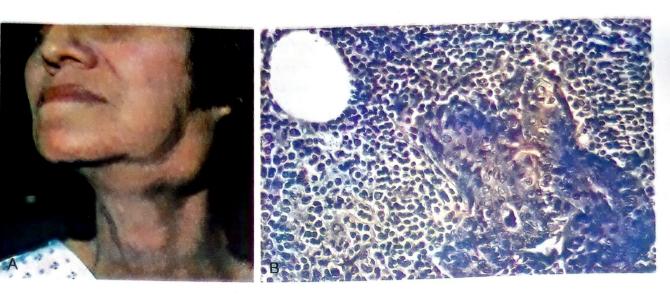
قدیمی ترین یافته بافت شناسی این بیماری در غدد بزاقی اصلی و فرعی، ارتشاح لنفوسیتی دور مجرایی و دور عروقی بود. گاهی این ارتشاح لنفوسیتی، بسیار شدید می شود (شکل ۲۷–۵) و در غدد بزاقی بزرگ، ممکن است فولیکولهای لنفوئید با مراکز زایا دیده شود. سلولهای اپی تلیالی که مجاری را مفروش کرده اند، ممکن است هیپر پلاستیک شوند و مجاری را مسدود کنند. اتفاقات بعدی، آتروفی آسینیها، فیبروز و هیالینیزه شدن است؛ حتی در مراحل پیشرفته تر، ممکن است پارانشیم آتروفی شده، با

²⁻ keratoconjunctivitis sicca

⁴⁻ sicca syndrome

¹⁻ Sjögren's syndrome

³⁻ xerostomia



شکل ۷۷-۵ سندرم شوگرن. (A) بزرگی غده بزاقی. (B) نمای بافتشناسی نشاندهنده ارتشاح شدید لنفوسیتها و پلاسما سلها همراه با هیپرپلازی اپی تلیوم مجرای غده بزاقی است.

چربی جایگزین شود. در برخی موارد ممکن است که ارتشاح لنفوئیدی به قدری متراکم باشد که ظاهری شبیه لنفوم ایجاد کند. در واقع چنین بیمارانی در معرض خطر افزایش یافته ایجاد لنفومهای سلول B در غدد بزاقی و مکانهای دیگر خارج از غدد بزاقی هستند (فصل ۱۲). یافتههای بافتشناسی، اختصاصی یا تشخیص نیست و ممکن است نمای سیالادنیت مزمن ایجاد شده توسط سنگ راه تقلید کند.

کمبود یا فقدان اشک، سبب خشکی اپیتلیوم قرنیه شده که به التهاب، خوردگی و زخمشدگی آن میانجامند. مخاط دهان ممکن است دچار آتروفی، شقاق التهابی و زخمشدگی شود. همچنین در بینی، ممکن است خشکی و دلمه بستن اتفاق بیافتد که ممکن است به زخمهای بینی و حتی سوراخ شدن سپتوم بینی بیانجامد.

ويژگىهاى بالينى

سندرم شوگرن در خانمهای ۵۰ تا ۶۰ ساله شایعتر است. همان طور که انتظار می رود، علائم به علت تخریب التهابی غدد اگزوکرین (برون ریز) به وجود می آیند. کراتو کونژ کتیویت سبب ایجاد تاری دید، سوزش و خارش چشم و تولید ترشحات غلیظی می شود که در کیسه کونژکتیوی ۲، تجمع می یابد. گزروستومی سبب سختی در بلع غذاهای سفت، کاهش حس چشایی، ترکها و شقاق دهان و خشکی مخاط بوکال می شود. بزرگی غدد

پاروتید در نیمی از بیماران دیده می شود. از دیگر علائم، می توان به خشکی مخاط بینی، اپیستاکسی، برونشیت راجعه و پنومونی اشاره کرد. تظاهرات خارج غده ای، در یک سوم بیماران دیده می شود و شامل مواردی از قبیل سینویت، فیبروز ریوی و نوروپاتی محیطی می شود. بر خلاف SLE، ضایعات گلومرولی در شوگرن نادر است. با این حال اغلب نقص در عملکرد توبولی از جمله اسیدوز توبولی کلیوی، اوریکوزوری و فسفاتوری، دیده می شود و با نفریت توبولواینترسیشیال همراهی دارد (فصل ۱۴). حدود ۶۰٪ بیماران، یک اختلال خودایمنی دیگر مانند RA را دارند.



سندرم شوگرن

- سندرم شوگرن یک بیماری التهابی است که در مراحل اولیه غدد بزاقی و اشکی را درگیر میسازد و به خشکی دهان و چشمهای منتهی میشود.
- تصور می شود که علت بیماری واکنش خودایمنی سلول T علیه یک آنتی ژن (یا آنتی ژنهای) خودی نامعلوم باشد که در این غدد بیان می شود و یا واکنشهای ایمنی علیه آنتی ژنهای ویروسی متأثرکننده بافتها در این امر دخیل باشد.

1- sialadenitis

²⁻ fissuring

³⁻ conjunctival sac

اسکلروز منتشر (اسکلرودرمی)

اسکلروز سیستمیک (85) نوعی اختلال ایمونولو ژبک است که طی آن فیبروز گسترده در بافتهای مختلف، بیماری عروقی و شو اهد خود ایمنی که عمدتاً با تولید اتو آنتی بادی های مختلف مشخص می شود رخ می دهد، اگر چه اصطلاح "اسکلرودرمی" در بالین بیشتر استفاده می شود اما بهتر است این اختلال اسکلروز سیستمیک" نامیده شود، چرا که ضایعات در سراسر بدن منتشر هستند. درگیری پوستی نشانهٔ معمول در هنگام مراجعه بوده و عاقبت در حدود ۹۵٪ از بیماران پدیدار می شود، اما درگیری عاقبت در مجرای گوارش، ریهها، کلیهها، قلب و ماهیچههای احشائی ـ در مجرای گوارش، ریهها، کلیهها، قلب و ماهیچههای مخطط ـ است که ناتوانی آعمده را ایجاد کرده و جان بیمار را لوکالیزه نیز می گویند.

اسکلروز سیستمیک را می توان براساس سیر بالینی آن به دو گروه رده بندی نمود:

- اسکلرودرمی پراکنده، که مشخصهٔ آن درگیری منتشر پوستی در زمان ظهور، همراه با پیشرفت سریع و درگیری زودرس احشائی است.
- اسکلرودرمی محدود، با درگیری پوستی نسبتاً محدود که اغلب محدود به صورت و انگشتان دست است. درگیری احشاء دیر رخ می دهد و از این رو بیماری در این بیماران عموماً سیر نسبتاً خوش خیمی دارد. این نحوه تظاهر بیماری، سندرم CREST نیز نامیده می شود، چراکه تظاهرات شایع آن عبارتند از کلسینوز، پدیده رینود، اختلال حرکت مری، اسکلروداکتیلی و تلانژکتازی.

روند بیماریزایی

علت این بیماری ناشناخته است، اما احتمالاً بیماری ناشی از سه فرآیند به هم مرتبط است: پاسخ خودایمنی، آسیب عروقی و رسوب کلاژن (شکل -7).

 $\mathbf{CD4+}$ T سلولهای این است که سلولهای به نوعی آنتیژن ناشناخته که در پوست تجمع مییابد، به نوعی آنتیژن ناشناخته که در پوست تجمع مییابد، پاسخ میدهند و سایتوکاینهایی آزاد میشود که سلولهای التهابی و فیبروبلاستها را فعال میکند. هر چند که ارتشاح التهابیای که پوست را بهطور تیپیک درگیر کند، چندان شدید نیست اما این ارتشاح حاوی سلولهای $\mathbf{T_{H2}}$ CD4+ تولید شده است. سایتوکاینهای متعددی از جمله 13-13 تولید شده توسط سلولهای $\mathbf{T_{H2}}$ TH2 و $\mathbf{T_{H2}}$ تولید توسط ماکروفاژ و سایر سلولها و سنتز کلاژن و پروتئینهای ماتریکس خارج سلولی (مانند فیبرونکتین) در فیبروبلاستها را تحریک میکنند. سایر سایتوکاینها، لوکوسیتها را به کار گرفته و میکنند. سایر سایتوکاینها، لوکوسیتها را به کار گرفته و

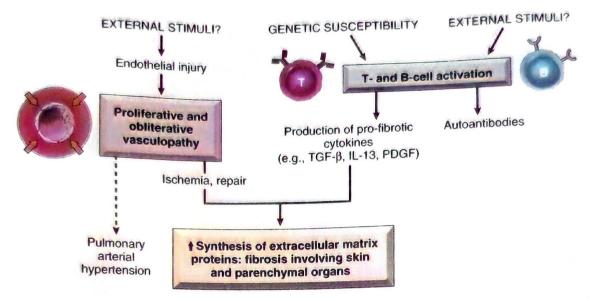
سبب پیشبرد التهاب مزمن می شوند. وجود اتوانتی بادی های مختلف، به خصوص ANAها، اطلاعات نشخیصی و پیش آگهی دهنده ای را فراهم می آورد. فرض می شود که این آنتی بادی ها، فیبروز را تحریک می کنند، اما شواهدی که از این ایده حمایت کند، چندان متقاعد کننده نیست.

- آسب عروقی. بیماری عروق کوچک (microvascular) به طرز ثابتی از ابتدای سیر بیماری اسکلروز سیستمیک وجود دارد. نشانههای قابل توجهی مبنی بر فعال شدن و آسیب اندوتلیال در این بیماری وجود دارد. هر چند علت آسیب عروقی ناشناخته است و میتواند حادثهای آغازگر بیماری یا نتیجه التهاب مزمن موجود در بیماری باشد. لازم به ذکر است که واسطههای التهابی آزاد شده توسط سلولهای التهابی، سبب آسیب به اندوتلیوم و پلاکتها میشود. چرخههای مکرر آسیب اندوتلیالی و تجمع پلاکتی، منجر به آزاد شدن فاکتورهایی از اندوتلیوم و پلاکتها میشود (همانند β-TGF) که این فاکتورها، محرک تکثیر اندوتلیومی و فیبروز اینتیمال و دور عروقی میشوند. نهایتاً، اندوتلیومی و فیبروز اینتیمال و دور عروقی میشوند. نهایتاً، منجر میشود. عروق کوچک به آسیب ایسکمیک و اسکار منجر میشود. عروق ریوی در موارد بسیاری درگیر میشود و هیپرتانسیون ریوی حاصله، یکی از عوارض جدی این
- فیبروز فیبروز پیشروندهای که مشخصه این بیماری است احتمالاً حاصل جمع چند ناهنجاری است، از جمله ماکروفاژهای فعال شده، عملکرد سیتوکاینهای فیبروزدهندهای که لکوسیتهای ارتشاح یافته تولید میکنند و اسکار ناشی از آسیب ایسکمیک متعاقب ضایعات عروقی. مطالعه بر روی فیبروبلاستهای بیماران، در محیط آزمایشگاهی بنیانگر این بوده است که نوعی ناهنجاری درونزاد در فیبروبلاستها سبب می شود که مقادیر بیش از حدی کلاژن تولید کنند.

ريختشناسي

در اسکلروز سیستمیک، بارزترین تغییرات، در پوست، میجرای گوارش، سیستم اسکلتی عضلانی و کلیه رخ میدهند اما معمولاً ضایعاتی نیز در عروق خونی، قلب، ریهها و اعصاب محیطی به وجود میآید.

پوست. اکثر بیماران فیبروز گسترده پـوست و آتـرونی همراه آن را دارند که مـعمولاً از انگشـتان دست و نـواحـی



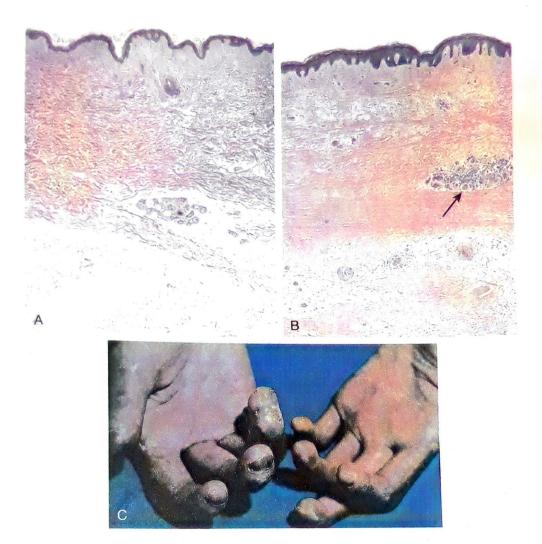
شکل ۲۸ – ۵ مدل بیماریزایی اسکلروز سیستمیک. محرکهای خارجی ناشناخته سبب اختلالات عروقی و فعال شدن ایمنی در افراد مستعد از نظر ژنتیک میشوند و هر دو به فیبروزگستردهای می انجامند.

دیستال اندامهای فوقانی شروع شده و به سمت پروگزیمال گسترش مییابند تا قسمت فوقانی دست، شانه، گردن و صورت را درگیر نماید. ادم و ارتشاح اطراف رگی حاوی سلولهای CD4+ T وجود دارد.به همراه این ادم و ارتشاح، تخریب فیبرهای کلاژن نیز دیده می شودو این فيبرها، ائوزينوفيليك ميشوند مويرگها و شريانهاي کوچک (قطر ۱۵۰-۵۰۰) ممکن است دچار ضخيم شدگي لايه قاعدهاي، آسيب سلول اندوتليال و انسداد نسبی گردند. با پیشرفت بیماری، فیبروز پیشرونده درم رخ داده، و درم را به شکل محکمی به ساختمانهای زیرجلدی می چسباند. افزایش قابل ملاحظهای در کلاژن متراکم درم، همراه با نازکشدن اپیدرم، آتروفی ضمائم درم، و افزایش ضخامت هیالینی دیواره شریانچهها و مــویرگهای درم مشـاهده مـیشود (شکـل ۲۹B-۵). کلسیفیکاسیونهای زیرپوستی ممکن است، بهویژه <mark>در</mark> مبتلایان به اسکلرودرمی محدود (سندرم CREST)، پدیدار شوند. در مراحل پیشرفته، انگشتان دست ظاهر بههمریخته و پنجهمانندی به خود می گیرند و حرکات مفاصل آنها محدود می شود (شکل ۲۹۲۵)، و صورت به یک نقاب تکیده شبیه می شود. فقدان خونرسانی ممکن است به زخمشدن پوست و ایجاد تغییرات آتروفیک در بندهای انتهایی انگشتان دست منجر شود و حتی باعث آمپوتاسیون خودبهخودی آنها گردد.

مجرای گوارش. حدوداً در ۹۰٪ از بیماران گرفتار می شود. آتروفی پیشرونده و جایگزینی فیبروز بهجای عضلات ممکن است در هر سطحی از لوله گوارش رخ دهد، ولی در مری از همه شدیدتر است و غالباً دوسوم تحتانی آن دچار یک حالت انعطافناپذیری شبیه به لوله لاستیکی می شود. اختلال عملکرد اسفنکتر تحتانی مری سبب ریفلاکس معدی ـ مروی و عوارض مختلف آن می گردد، از جمله متاپلازی بارت (فصل ۱۵) و تنگیهای مری. مخاط مری نازک شده و ممکن است زخمی شود. لامینا پروپریا و زیر مخاط شدیداً کلاژنیزه شوند. ازبین رفتن پرزها و ریز پر مخاط شدیداً کلاژنیزه شوند. ازبین رفتن پرزها و ریز پر مخاط شدیداً کلاژنیزه شوند. ازبین رفتن پرزها و ریز پرزهای روده کوچک، اساس تشریحی سندرمهای سوء جذب را که گاه مشاهده می شوند را تشکیل می دهد.

دستگاه عضلانی - اسکلتی. هیپرپلازی و التهاب سینوویوم در مراحل ابتدایی شایع است؛ فیبروز در مراحل بعدی رخ میدهد. با اینکه این تغییرات مشابه RA هستند، ولی تخریب مفصلی در SS شایع نیست. در زیر گروه کوچکی از بیماران (تقریباً ۱۰٪)، میوزیت التهابی رخ میدهد که از پلیمیوزیت قابل افتراق نیست.

کلیهها. ناهنجاریهای کلیوی در دوسوم بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک رخ میدهد. در نتیجه رسوب مواد موسینی حاوی گلیکو پروتئینها و مولکوپلی ساکارید و همچنین در نتیجه تکثیر متحدالمرکز سلولهای اینتیما، شریانهای بین لبولی دچار ضخیمشدگی اینتیمایی



شیکل ۲۹-۵ اسکلروز سیستمیک. (A) پوست طبیعی. (B) بیوپسی پوست بیمار مبتلا به اسکلروز سیستمیک. به رسوب متراکم کلاژن در درم، فقدان ضمایم پوستی) همچون فولیکولهای مو) و کانونهای التهابی (پیکان) توجه کنید. (C) فیبروز وسیع زیرجلدی عملاً انگشتان را بی حرکت کرده است، و یک دفرمیتی فلکسیونی چنگالی شکل به وجود آورده است. فقدان خونرسانی منجر به زخم شدن جلد میگردد.

میشوند. هرچند این تغییرات رگی به تغییرات یافت شده در افزایش بدخیم فشارخون شباهت دارند، اما باید توجه داشت که در اسکلروز سیستمیک این تغییرات منحصر به رگهایی با قطر سلا ۱۵۰-۱۵۰ بوده و بعلاوه، همیشه با افرایش فشارخون تنها در ۳۰٪ از موارد دیده میشود؛ در ۲۰٪ از مشارخون تنها در ۳۰٪ از موارد دیده میشود؛ در ۲۰٪ از موارد ایت افزایش بدخیم فشارخون را پیدا میکند. در مبتلایان به افزایش فشار خون فشارخون را پیدا میکند. در مبتلایان به افزایش فشار خون تغییرات عروقی بارزتر هستند و غالباً با نکروز فیبرینوئیدی همراهند که شریانچهها را درگیر میکند و میتواند موجب ترومبوز و انفارکتوس میگردد. چنین بیمارانی غالباً به دلیل ترومبوز و انفارکتوس میگردد. چنین بیمارانی غالباً به دلیل نارسایی کلیوی فوت میشود، و این موارد حدود نیمی از نارسایی کلیوی فوت میشود، و این موارد حدود نیمی از مرگومیر بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک را شامل

می شوند. هیچ تغییر اختصاصی در گلومرولها مشاهده نمی شود.

ریهها. در ۸۵۰ موارد، ریهها درگیر میشوند. این درگیری ممکن است خود را به صورت هیپرتانسیون ریوی و فیبروز بینابینی نشان دهد. اسپاسم عروقی ثانویه به نقص عملکرد اندوتلیال در بیماریزایما هیپرتانسیون ریوی، دارای اهمیت است. اگر فیبروز ریوی رخ دهد، از فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، غیر قابل افتراق است (فصل ۱۳).

قلب. پریکاردیت همراه با افیوژن، فیبروز میوکارد و ضغیم شدگی شریانچههای درون میوکاردی، در یک سوم بیماران رخ میدهد. به علت تغییراتی که در ریهها رخ میدهد، هیپرتروفی و نارسایی بطن راست (کورپولموز) شایع است.

سير بالبني

بیماری اسکلروز سیستمیک زنان را سه برابر بیشتر از مردان مبتلا میکند، و حداکثر میزان بروز آن در گروه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال است. اگر چه اسکلروز سیستمیک بسیاری از ویژگیهای SLE، اَرتریت روماتوئید (فصل ۲۱) و درماتومیوزیت (فصل ۲۲) را دارد. ولی وجه افتراق با بیماری مذکور، تغییرات شدید پوستی، خصوصاً ضخیم شدگی پوست است. پدیده رینود که به علت انقباض عروقی دورهای در شریانها و شریانچههای اندامهارخ میدهد، در تقریباً تمام بیماران اتفاق میافتد و در ۷۰٪ موارد، مقدم بر سایر علائم است. رسوب پیشروندهٔ کلاژن در پوست به سفتی افزایش یابنده پوست، خصوصاً در دستها و در نهایت بی حرکتی کامل مفاصل می انجامد. لوپهای مویرگی چین ناخنها، در اوایل بیماری از شکل طبیعی خود خارج میشوند و در ادامهٔ بیماری ناپدید میشوند. اشکال در بلع ناشی از فیبروز مری و کاهش تحرک حاصله، در ۵۰٪ بیماران دیده میشود. عاقبت، تخریب دیواره مری، به أتونی و دیلاتانسیون، خصوصاً در نیمه تحتانی آن میانجامد. درد شکم، انسداد روده، یا سندرم سوء جذب، بیانگر درگیری روده باریک است.

مشكلات تنفسى و اينكه به سبب فيبروز ريوى ايجاد مى شود، ممكن است به اختلال عملكرد سمت راست قلب و فیبروز میوکارد و در نتیجه، آرتیمیها و نارسایی قلبی منجر شود. در ۳۰٪ بیماران پروتئینوری خفیف رخ می دهد اما ندرتاً به حد سندرم نفروتیک میرسد. بدترین تظاهر این بیماری، فشارخون بدخیم و نارسایی کلیوی کشنده حاصله از آن است. در غیاب این تظاهر، پیشرفت بیماری احتمالاً آرام است. در اغلب بیماران، سماري د خلال سالهاي متماري، يک روند پايدار و رو به بدتر شدن را طی می کند، اگر چه با درمان بهتر عوارض بیماری، طول عمر بیماران در حال بیشتر شدن است. این بیماری معمولاً در نژاد سیاه پوست و خصوصاً زنان سیاه پوست، شدیدتر است. از آنحایی که درمان عوارض کلیوی این بیماری بهتر شده است، عوارض قلبی و ریوی به عوارض اصلی این بیماری تبدیل شدهاند.

در حقیقت، تمام بیماران، ANAهایی دارند که با آنتی ژنهای مختلف هستهای، واکنش میدهند (جدول ۱۱–۵ را سینید). ۲ نوع ANA، به طور قویای با اسکلروز سیستمیک، مرتبطاند. یکی، نوع Ab علیه DNA توپوایزومراز I (anti-sd70) است که بسیار اختصاصی است و با احتمال بیشتر فیبروز ریوی و بیماری عروقی محیطی، همراه دارد. دیگری، نوعی آنتیبادی ضد سانترومری است که با احتمال بیشتر سندرم CREST همراهی دارد. بیماران دارای این سندرم، نسبتاً محدود پوستی دارند، به نحوی که اغلب بـه انگشـتان، سـاعدها و صـورت و

همچنین کلیسیفیکاسیونهای زیر پوستی، محدود میوشد. درگیری احشا (شامل ضایعات مروی، هیپرتانسیون ریـوی و سیروز صفراوی) ممکن است اصلاً رخ ندهد و یا در تنها در مراحل پایانی بیماری دیده شود. بهطور کلی، این بیماران نسبت به بیماران اسکلروز سیستمیک که از ابتدا، درگیری گسترده احشایی دارند، طول عمر بیشتری دارند.

اخلاصه

أسكلروز سيستميك

- اسكلروز سيستميك (غالباً اسكلرودرمي ناميده می شود) با فیبروز پیشرونده درگیرکنندهٔ پوست، دستگاه گوارش و سایر بافت همراه است.
- فيبروز ممكن است در نتيجه فعاليت فيبروبلاستها توسط سیتوکینهای سلولهای T ایجاد شود، اما عامل ایجاد پاسخ سلول T ناشناخته است.
- آسیب اندوتلیال و بیماری ریزرگی در ضایعات اسکرودرمی سیستمیک دیده میشوند، اما بیماریزایی آسىپ عروقى ناشناخته است.

مىوياتى هاى التهابى٢

میوپاتیهای التهابی گروه ناهمگنی از اختلالات ناشایع را تشكيل مى دهند كه مشخصهٔ أنها أسيب و التهاب ماهيجهها با ميانجي گري ايمني است. برحسب ويـ ژگيهاي باليني، ریختشناختی و ایمونولوژیک، سه اختلال نسبتاً متمایز ـ پلیمیوزیت ، درماتومیوزیت ، و میوزیت جسم انکلوزیونی -شرح داده شدهاند. هر کدام از بیماریها ممکن است به تنهایی یا به همراه سایر بیماریهای خودایمنی، خصوصاً اسکلروز سیستمیک، حادث شوند. این بیماریها در فصل ۲۲ به تفصیل مورد بحث قرار خواهند گرفت.

بيماري مختلط بافت همبند

بیماری مختلط بافت همبند، به لحاظ بالینی هم پوشانیهایی با SLE، اسکلروز سیستمیک و پلیمیوزیت دارد. مشخصه سرولوژیک بیماری مختلط بافت همیند، تیترهای بالای آنتیبادیهای ضد ریبونوکلئوپروتئین U1 است. بهطور تیپیک،

¹⁻ episodic vosoconstriction

²⁻ inflammatory myopathies

³⁻ Polymyositis

⁴⁻ dermatomyositis

⁵⁻ inclusion body myositis

بیماران با تظاهراتی از قبیل سینوویت انگشتان، پدیده رینود و میوزیتهای حاد، به پزشک مراجعه میکنند. درگیری کلیه در این بیماری متوسط است و حداقل در کوتاهمدت ـ پاسخ مطلوبی به کورتیکواستروئید میدهد. از آنجایی که ویژگیهای بالینی مذکور، با سایر بیماریها اشتراک دارد، ممکن است این بیماری ماهیت کاملاً متمایزی نداشته باشد و در واقع ممکن است که این بیماری در گذر زمان به فرمهای کلاسیک SLE و اسکلروز بیماری در گذر زمان به فرمهای کلاسیک SLE و اسکلروز میستمیک تبدیل شود. عوارض جدی این بیماری شامل موارد مقابل میباشد: هیپرتانسیون ریوی، بیماری بینابینی ریه و بیماری کلیوی.

بلى آرتريت ندوزا وساير واسكوليتها

پلی آرتریت ندوزا به گروهی از بیماریها تعلق دارد که مشخصه آنها التهاب نکروزان جدار عروق خونی است و به احتمال زیاد دارای بیماریزایی ایمنی میباشند. هر نوع رگی ممکن است گرفتار شده باشد ـ شامل شریانها، شریانچهها، وریدها، یا مویرگها. طبقه بندی و توصیف کامل تر واسکولیتها در فصل ۱۲ ارائه شده است.

بیماری مرتبط با IgG4

بیماری مرتبط با IgG4 (IgG4-RD) مجموعهای از اختلالات فیبرو ـ التهابي تازه شناخته شده است كه مشخصة آن ارتشاح پلاسما سلهای تولیدکننده مقادیر بالای IgG4 و لنفوسیتها (خصوصاً سلولهای T) و همچنین فیبروز و فلبیت است (شکل ۳۰-۵). در اين اختلال اغلب و نه هميشه سطح سرمي IgG4 بالا مي باشد. با این حال، افزایش تعداد پلاسما سلهای مولد IgG4 (یا افزایش نسبت IgG4 به IgG کل) در بافت، مشخصهٔ این بیماری می باشد. اخیراً این بیماری، تقریباً در تمامی سیستمهای بدن توصیف شده است: سیستم صفراوی، غدد بزاقی، بافتهای اطراف چشم، كليهها، ريهها، غدد لنفاوي، مننژ، أئورت، يستان، پروستات، تیروئید، پریکارد و پوست. بسیاری از شرایط طبیای که از مدتها پیش به عنوان اختلالات یک ارگان منفرد تعریف مىشد، امروزه جزئى از طيف IgG4-RD به حساب مى أيند. بسیاری از بیماریها که در گذشته محدود به اعضای منفرد در نظر گرفته می شدند، بخشی از طیف IgG4-RD می باشند. این بیماریها عبارتند از سندرم Mikulicz (بـزرگی و فیبروز غدد بـزاقــي و اشكــي)، تــروئيديت ريدل، فـروز ايديوياتيك رتروپریتوئن، پانکراتیت خود ایمن و سودوتومورهای التهابی اربیت، ریهها و کلیدها. این بیماری اغلب در مردان میانسال و مسن دیده

نحوه بیماریزایی این بیماری نامشخص است و با وجود

اینکه تولید بالای IgG4 در ضایعات این بیماری، شاه علامت آن است اما اینکه این آنتیبادیها در پاتوژنز این بیماری شرکت می جویند معلوم نیست. در کارآزماییهای بالینی، شواهدی در حمایت از نقش کلیدی لنفوسیتهای B به دست آمده است؛ در این کارآزماییها، استفاده از عوامل ضد سلول Bای همچون ریتوکسیماب که سبب کاهش لنفوسیت B می شوند، تأثیرات بالینی مثبتی داشتند.

رد پیوندا

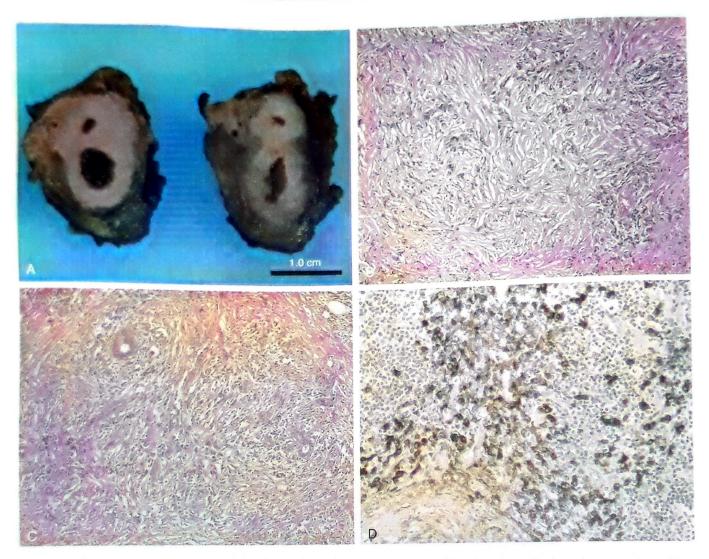
سد اصلی در برابر انجام پیوند، فرآیندی به نام رد پیوند است که در این فرآیند سیستم ایمنی، عضو پیوندی را جسم خارجی دانسته و به آن حمله میکند. کلید یک پیوند موفق، پیشرفت درمانهای پیشگیرانه یا کاهنده رد پیوند است. از آنجایی که رد پیوند، شامل چندین نوع واکنش ایمنی می شود که این واکنشها در بیماریهای التهابی خودایمنی نیز دیده می شود، این مبحث در این فصل آورده شده است.

شناسایی ایمنی و رد پیوند آلوگرافت

رد پیوند فرآیندی ست که طی آن لنفوسیتهای T و آنتیبادیهای تولید شده علیه آنتیژنهای گرافت، با عضو پیوند شده واکنش داده و سبب تخریب گرافت میشوند. نحوه رخداد این فرآیند را به بحث مینشینیم.

شناسایی آلوآئتی ژنهای گرافت

اصلی ترین تفاوت آنتی ژنی بین دهنده و گیرنده که به رد پیوند بین منجر می شود، تفاوت در آللهای HLA است. به تبادل پیوند بین افراد یک گونه، پیوند آلوگراف می گویند. از آنجایی که ژنهای HLA بسیار پلی مورف اند، همیشه تفاوتی بین افراد وجود دارد (البته مسلماً بجز دو قلوهای همسان). متعاقب پیوند، سلولهای T فرد گیرنده، آنتی ژنهای فرد دهنده در گرافت (آنتی ژنهای آلوژن یا آلوآنتی ژنهای اراز طریق ۲ مسیر شناسایی می کنند. یک مسیر این است که آنتی ژنهای گرافت، مستقیماً توسط APCهای گرافت به سلولهای آ فرد گیرنده ارائه می شود؛ در مسیر دیگر، آنتی ژنهای گرافت توسط APCهای گرافت به میزبان ارائه می شود، پردازش شده و به سلولهای T میزبان ارائه می شود. به این دو مسیر به ترتیب مسیر مستقیم و غیر مستقیم می شود. به این دو مسیر به ترتیب مسیر مستقیم و غیر مستقیم شود. به این دو مسیر به ترتیب مسیر مستقیم و غیر مستقیم شناسایی آلوآنتی ژن اتلاق می شود. هر دو مسیر به فعال شدن سلولهای T کلها تبدیل می شوند) و



شیکل ۳۰ - ۵ بیماری مرتبط با IgG4: ضایعات (A) مجرای صفراوی نشاندهنده کلانژیت اسکلروزان. (B) منطقه اسکلروز شده مجرای صفراوی که الگوی فیبروز استوریفورم (C) مقطعی از غده اشکی که با الگوی فیبروز استوریفورم دارد. (C) مقطعی از غده اشکی که با آنتی بادی ضد IgG4 رنگ شده است نشاندهندهٔ وجود تعداد زیادی پلاسما سل تولیدکننده IgG4 است.

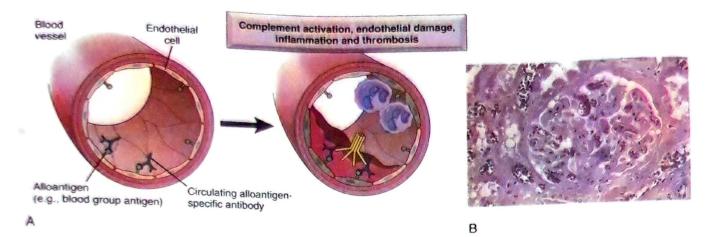
سلولهای T +CD4 (که به سلولهای مؤثر تولیدکننده سیتوکاین تبدیل میگردند)، منجر میشود. اهمیت نسبی این مسیرها در رد پیوندهای آلوگراف، مشخص نیست. احتمالاً، مسیر مستقیم، در رد پیوند حاد با واسطه CTLها اهمیت دارد و همچنین احتمالاً مسیر غیرمستقیم در رد پیوند مزمن ـ که جلوتر توضیح داده میشود _ نقش اساسی را باز میکند.

تعداد سلولهای ۱۲ی که قادر به شناسایی آنتیژنهای خارجی هستند، به مراتب بیشتر از سلولهای ۱۲ی است که میکروبها را شناسایی میکنند. به همین سبب پاسخ ایمنی به آلوگرافتها، قوی تر از پاسخ ایمنی به پاتوژنها است. قابل تصور است که واکنشهای ایمنی قدرتمند، میتواند به سرعت، گرافت را تخریب کند و کنترل این چنین واکنشهایی نیازمند داروهای سرکوبگر ایمنی قوی است.

مکانیسم های رد پیونر

براساس ویژگیهای بالینی و پاتولوژیک، رد پیوند به سه دسته فوق حاد، حاد و مزمن تقسیم میشود. این تقسیمبندی بر اساس رد پیوند آلوگراف کلیه، توسط نفرولوژیستها و پاتولوژیستها ایجاد شد. این تقسیمبندی توانسته است از پسآزمون زمان، به خوبی بر آید. هر کدام از انواع رد پیوند به وسیله نوع خاصی از پاسخ ایمنی ایجاد میشوند. در ادامه بحث، توصیف ریختشناسی رد پیوند به پیوندهای آلوگراف کلیه محدود شده است اما تغییرات مشابهای در پیوند سایر ارگانها دیده میشود.

رد پیوند فوق حاد با واسطه آنتیبادیهای از پیش موجودی
 ایجاد میشود که علیه آنتیژنهای سلولهای اندوتلیال



شعکل ۳۱ –۵ رد پیوند فوق حاد. (A) رسوب آنتیبادی روی اندوتلیوم و فعال شدنکمپلمانها سبب ترومبوز میشود. (B) رد پیوند فوق حاد در یک کلیه آلوگرافت که نشاندهنده ترومبوزهای فیبرینی و آسیب ایسکمیک شدید در یک گلومرول است.

گرافت اختصاصی شدهاند. این آنتیبادیهای از پیش ایجاد شده ممکن است آنتیبادیهای IgM طبیعی باشند که علیه آنتیژنهای گروه خونی، اختصاصی شدهاند، یا اینکه می توانند آنتیبادیهایی باشند که به علت مواجهه قبلی از طریق انتقال خون، بارداری یا پیوند قبلی، علیه مولکولهای طریق انتقال خون، بارداری یا پیوند قبلی، علیه مولکولهای کاشت گرافت وبرقراری جریان خون، این آنتیبادیها به اندوتلیوم گرافت متصل گشته و سیستمهای کمپلمان و انعقادی را فعال کرده و به آسیب اندوتلیال، تشکیل ترومبوز و نکروز اسکیمیک گرافت منجر میشوند (شکل ۲۱۸–۵). و نکروز اسکیمیک گرافت منجر میشوند (شکل ۲۱۸–۵). و دهنده پیوندی، به جهت نوع گروه خونی و همچنین به و دهنده پیوندی، به جهت نوع گروه خونی و همچنین به لحاظ پاسخ احتمالی آنتیبادیهای فرد گیرنده نسبت به لحاظ پاسخ احتمالی آنتیبادیهای فرد گیرنده نسبت به ان تطبیق ماد دهنده، تطبیق داده میشوند، آزمایشی که آنتیژنهای فرد دهنده، تطبیق داده میشوند، آزمایشی که در دهنده، تطبیق داده میشوند، آزمایشی که این تطبیق متقاطع یا همان در دهنده، تطبیق داده میشوند، آزمایشی که در دهنده، تطبیق داده میشوند، آزمایشی که در دهنده، تطبیق ماده می شوند، آزمایشی که در دهنده، تطبیق متقاطع یا همان در دهنده می شوند، آزمایشی که در دهنده، تطبیق متقاطع یا همان در دهنده، تطبیق داده می شوند، آزمایشی که در دهنده، تطبیق متقاطع یا همان در دهنده، تطبیق می گویند.

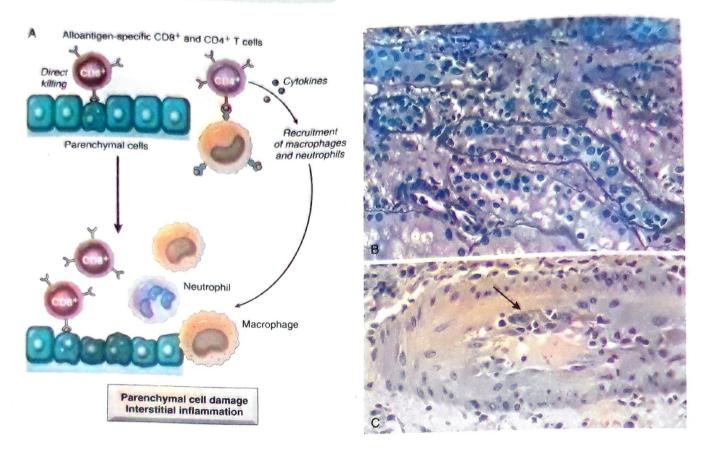
ا ریختشناسی

در هر رد پیوند فوق حاد کلیه، کلیه مذکور به سرعت سیانوره، لکه لکه (mottled) و آنوریک می شود. به واقع دیواره تمام شریانها و شریانچه ها دچار نکروز فیبرینوئید حاد شده و این شریان و شریانچه ها به علت ترومبوز دچار تنگی یا انسداد کامل می شوند (شکل ۲۱ B ۵-۳). نوتروفیل ها به سرعت در شریانچه ها، گلومرول ها و مویرگهای دور توبولی تجمع می یابند. همچنان که این تغییرات تشدید

یافته و منتشر می شود، مویرگهای گلومرولی به علت ترومبوز دچار انسداد شده و در نهایت قشر کلیه دچار نکروز (انفارکت) می شود. کلیه هایی که دچار این عوارض (ردپیوند فوق حاد) شدهاند، فاقد عملکردند و باید خارج شوند.

رد پیوند حاد به واسطه سلولهای T و آنتیبادیها انجام می شود که توسط آلوآنتی ژنهای گرافت فعال شدهاند. این پدیده طی روزها و هفتههای پس از پیوند رخ می دهد و عامل اصلی رد زودهنگام پیوند است. همچنین ممکن است این عارضه، ناگهان بعد از چند ماه یا حتی چند سال پس از پیوند حادث شود که دلیل آن عمدتاً کاهش روز یا قطع داروهای سرکوبگر ایمنی است. بر اساس نقش سلولهای داروهای سرکوبگر ایمنی است. بر اساس نقش سلولهای که در اکثر رد پیوند حاد به دو نوع تقسیم می شود، اگر چه در اکثر رد پیوندها، هر دو الگو موجود است.

در رد پیوند حاد سلولی، CTLها +CD8، مستقیماً سلولهای گرافت را تخریب میکنند یا اینکه سلولهای +CD4 سایتوکاینهایی تولید میکنند که سبب القای التهاب و آسیب به گرافت می شود (شکل ۳۲۸–۵). ممکن است سلولهای T، علیه عروق گرافت وارد عمل شده و آسیب عروقی ایجاد کنند. در حال حاضر، درمان سرکوبگر ایمنی عمدتاً به وسیله ممانعت از فعال شدن سلولهای T ایمنی عمدتاً به وسیله ممانعت از فعال شدن سلولهای T واکنشدهنده با آلوآنتیژنها (alloreactive)، سبب جلوگیری و کاهش رد پیوند حاد می شوند.



شمکل ۳۲-۵ رد پیوند حاد سلولی. (A) تخریب گرافت به وسیله سلولهای T. در رد پیوند حاد به واسطه سلولهای T، CD4 به طور مستقیم سبب کشته شدن سلولهای گرافت می شوند و سلولهای +CD4 نیز با تولید سیتوکاینها، التهاب ایجاد می کنند. (B) رد پیوند حاد سلولی، با حضور سلولهای التهابی، در بین اینترستیشیوم و سلولهای توبولی خود را نشان می دهد. حاشیه توبولهای روی هم خوابیده، با غشای پایه موجدار مشخص شده است. (C) واسکولیت در رد پیوند کلیه. یک آرتریول مورد هجوم سلولهای التهابی قرار گرفته است و آندوتلیوم آن در حال تخریب (اندوتلیت) (پیکان).

ربختشناسي

رد پیوند سلولی حاد (با واسطه سلول T) میتواند دو. الگوی مختلف آسیب، ایجاد کند.

- در الگوی توبولی ـ بینابینی (که گاهی نوع I هم گفته می شود)، التهاب بینابینی و توبولی گستردهای وجود دارد و به همراه این التهاب، آسیب توبولی کانونی نیز یافت می شود (شکل ۳۲۵–۵). همان طور که انتظار می رود، این ارتشاح التهابی، حاوی لنفوسیتهای CD4+ T
- در الگـوی عـروقی، التـهاب رگهـا (نـوع II) (شکـل ۵-۳۲۰ و گاهی نکروز دیوارههای رگهـا (نـوع III) دیـده مـیشود. عـروق درگیر، دچـار ادم سـلولهای اندوتلیال شده و در مناطقی، بـین انـدوتلیوم و دیـواره

رگ، لنفوسیتها دیده میشوند که به این پدیده، اصطلاحاً اندوتلیت یا آرتریت اینتمایی ٔ گفته میشود. شناسایی رد پیوند سلولی مهم است، چرا که اگر رد پیوند هومورال وجود نداشته باشد. اکثر بیماران به خوبی به درمان سرکوبگر ایمنی پاسخ میدهند.

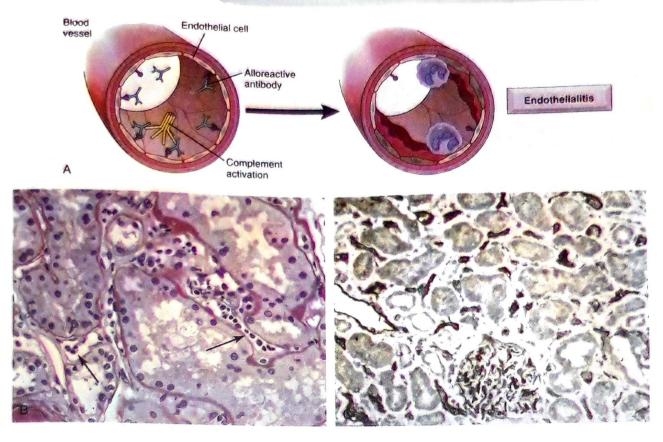
در رد بیوند توسط آنتیبادی (عروقی یا هومورال)، آنتیبادیها به اندوتلیوم عروق متصل شده و از مسیر کلاسیک، کملمانها را فعال میکنند (شکل ۳۳۸–۵). التهاب و تخریب اندوتلیومیای که حاصل میشود، به رد پیوند منتج میگردد.

2- focal

¹⁻ tobulointerstitial

³⁻ endothelitis

⁴⁻ intimal arteritis



شعکل ۳۳–۵ رد پیوند حاد به واسطه آنتیبادی (هومورال). (A) آسیبگرافت که به علت رسوب آنتیبادی در عروق رخ داده است. (B) در بررسی این مقطع از کلیه پیوندی با میکروسکوپ نوری، التهاب در مویرگههای دور توبولی دیده می شود (پسکان). (C) رنگ آمیزی ایسمونوپراکسیداز، نشان دهنده رسوب CD4 در مویرگهای دور توبولی و گلومرول است.

ريختشناسي

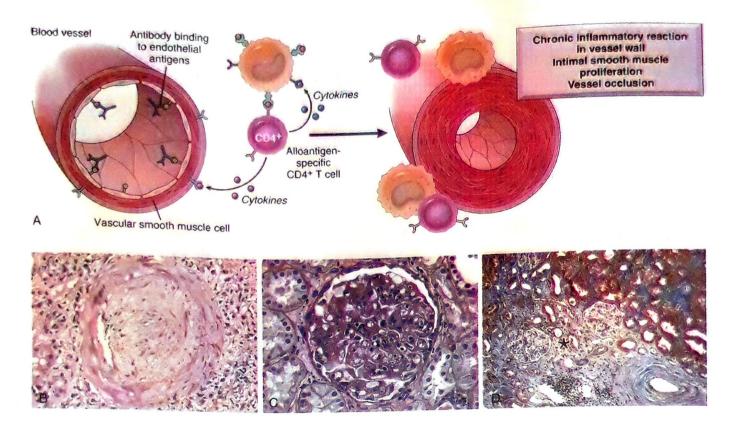
تظاهر رد پیوند توسط آنیتیبادی، عمدتاً آسیب به گلومرولها و عروق خونی کوچک است. بهطور معمول، در مویرگهای گلومرولی و دور توبولی، التهاب وجود دارد (شکل ۳۳۵–۵) و به همراه این التهاب محصولات کمپلمان دیده میشود. رسوب کمپلمان در مکانهای مذکور به علت فعال شدن سیستم کمپلمان به وسیله مسیر کلاسیک وابسته به آنتیبادی است (شکل ۳۳۲–۵). ممکن است عروق کوچک، دچار ترومبوز کانونی شوند.

رد پیوند مزمن، فرمی بطئی از آسیب به گرافت است که در خلال ماهها یا سالها رخ میدهد و به نحو پیشروندهای به از دست رفتن عملکرد گرافت منجر میشود. رد پیوند مزمن، به صورت فیروز بینابینی و تنگشدن پیشرونده عروق خونی (آترو اسکلروز گرافت) تظاهر میکند. در هر دو ضایعه، ساولهای ۱۲ی که با آلوأنتیژنهای گرافت واکنش میدهند و سایتوکاین تولید میکنند، مقصر دانسته میشوند.

سلولهای T مذکور، تکثیر و فعال شدن فیبروبلاستها و سلولهای عضله صاف عروق گرافت را تحریک میکنند (شکل ۳۴۸–۵). همچنین، آلوآنتیبادیها نیز در رد پیوند مزمن شرکت میکنند. با وجود اینکه امروزه، درمانهایی که از رد پیوند حاد جلوگیری میکنند یا آنرا تخفیف میبخشند، پیشرفت کرده است و باعث شده است که بقای پیوندها به بالای ۱ سال برسد، اما ردپیوند مزمن به اکثر درمانها مقاوم است. به علت مجموعه این عوامل، رد پیوند مزمن درحال تبدیل شدن به عامل اصلی شکست پیوند است.

ريختشناسي

رد پیوند مزمن با تغییرات عروقی، اغلب ضخیمشدگی اینتیما و مسدود شدن عروق، خود را نشان میدهد (شکل اینتیما و مسدود شدن عروق، خود را نشان میدهد (شکل ۱۵–۳۴ کلیه پیوندیای که در حال رد مزمن است، دچار گلومرولوپاتی غشای پایه به دلیل آسیب مزمن اندوتلیوم، دوتایی میشود (شکل دلیل آسیب مزمن اندوتلیوم، دوتایی میشود (شکل ۱۵–۳۴ C). ارتشاح سلولهای تکهستهای بهطور معمول وجود دارد.



شکل ۳۴ می رد پیوند مزمن. (A) آترواسکلروز گرافت که به وسیله سیتوکاینهای سلولهای T و رسوب آنـتیبادیها ایـجاد شـده است. (B) آترواسکلروز گرافت در پیوند قلب. (C) گلومرولوپاتی پیوند که تظاهر کاراکتریستیک رد پیوند مزمن هومورال کلیه است. در گلومرول، سلولهای التهابی در لوپهای مویرگی (گلومرولیت)، تجمع ماتریکس مزانژیومی و دوتایی شدن غشای پایه دیده میشود. (D) فیبروز بینابینی و آتروفی توبولی ناشی شده از آترواسکلروز شریانها و شریانچه در رد پیوند مزمن کلیه. در رنگآمیزی تریکروم، منطقه آبی رنگ (ستاره) دچار فیبروز شده است که بافت نرمال کلیه (بالا ـ راست) متمایز است. شریانی که آترواسکلروز برجستهای دارد در سمت راست و پایین دیده می شود.

روشهای افزایش بقای پیونر

از آنجایی که مولکولهای HLA، اهداف اصلی در رد پیوند می باشند، تطبیق بهتر دهنده و گیرنده باعث بهبود بقای پیوند می شود. فواید تطبیق HLA، بیش از همه در پیوندهای درون خانوادگی (دهندهٔ زندهٔ خویشاوند) به چشم می آید. با این حال، با پیشرفت داروهای سرکوبکننده ایمنی، تطبیق HLA در برخی موارد نظیر پیوند قلب، ریه، کبد و جزایر لانگرهانس موردنیاز نمی باشد. در این موارد نیاز به پیوند اورژانس وجود دارد و تطابق آناتومیکی اهمیت بالینی بیشتری دارد.

سرکوب ایمنی فرد دریافتکننده در همهٔ موارد پیوند اندام (به جز در مورد دوقلوهای همسان) یک ضرورت عملی است. در حال حاضر، داروهایی نظیر سیکلوسپورین، FK506، مايكوفنولات موفتيل (MMF)، رايامايسين، آزاتيويرين، كــورتيكواســتروئيدها، گـلوبولينهاي ضـد تـيموسيت، و آنتیبادیهای تکدودمانی (مثل آنتیبادی تکدودمانی ضد CD3) به کار گرفته می شوند. سیکلوسپورین و FK506 با مهار

فعالیت ژنهای سیتوکینی، به ویژه ژن 2-۱۱، ایمنی با واسطه سلول T را سركوب ميكند. با اين حال، با اينكه سركوب ايمني فواید قابل ملاحظهای را در افزایش طول عمر پیوند به همراه دارد، ولی مشکلات خودش را هم دارد. سرکوب ایمنی سبب افزایش استعداد ابتلا به عفونتهای فرصتطلب قارچی، ويروسى، و ساير عفونتها مى شود. فعال شدن مجدد ویروسهای خفتهای همچون سایتومگالو ویروس (CMV) و ويروس پوليوما، عارضهاي نسبتاً شايع است. همچنين بيماراني که سرکوب ایمنی شدهاند در خطر افزایش یافته تومورهای القا شده با ويروس نظير لنفومهاي القاءشده توسط EBV، كارسينومهاى سلول سنگفرشي القاءشده توسط ويروس پاپيلوم انسانی، و سارکوم کاپوزی (KS) قرار دارند. غلبه بر اثرات نامطلوب سركوب ايمنى مستلزم تلاش بيشترى است تا بتوان تحمل اختصاصی نسبت به فرد دهنده را در سلولهای ${f T}$ میزبان ایجاد کرد. یکی از راهکارهای دستیابی به این هدف که هماکنون بر روی حیوانات آزمایشگاهی در حال انجام است، جلوگیری از دریافت پیامهای تحریکی مشترک توسط سلولهای T میزبان و از سلولهای دندریتیک دهنده در حین مرحله ابتدایی حساس شدن میباشد. این امر را میتوان از طریق تجویز آنتیبادیهایی به منظور مختل کردن واکنش میان مولکولهای B7 سطح سلولهای دندریتیک دهنده پیوند، با گیرندههای CD28 سطح سلولهای T میزبان انجام داد. همانگونه که قبلاً شرح داده شد، این اقدام موجب مختل شدن پیام دوم برای فعال شدن سلول T میگردد و منجر به القای آپوپتوز یا عدم پاسخدهی عملکردی سلولهای T میشوند. از سایر رویکردها میتوان به تزریق سلولهای T تنظیم کنندهای که غنی سلولهای اختصاصی شده برای آلوآنتی ژنها آست اشاره سلولهای اختصاصی شده برای آلوآنتی ژنها آست اشاره کرد.این کارآزماییهای در ابتدای راه خود هستند.

پیوند سلولهای بنیادی خونساز

به طرز فزایندهای از پیوند سلولهای بنیادی هماتوپویتیک [خونساز](HSC)، برای بدخیمیهای خونی، سندرمهای ناتوانی مغز استخوان (نظیر آنمی آپلاستیک) و اختلالات ناشی از نقضهای HSC ارثی (مانند أنمی سلول داسی شکل، تالاسمی و وضعیت نقص ایمنی) استفاده می شود. پیوند سلول های بنیادی خونساز "بازمهندسی شده" می تواند در درمان فرمهای ارثی نقص ایمنی مفید باشد. در گذشته، HSCها را از مغز استخوان به دست می آوردند اما الان به طور معمول پس از تجویز فاکتورهای رشد هماتوپویتیک و متحرکسازی HSCها از مغز استخوان، آنها را از خون محیطی برداشت میکنند. روش دیگری که امروزه استفاده می شود، برداشت HSCها از بند ناف است که منبعی غنی از این سلولهای بنیادین است. در اغلب شرایطی که پیوند HSC اندیکاسیون دارد، گیرنده تحت را دیوتراپی یا شیمی درمانی قرار می گیرد تا سیستم ایمنی (و برخی اوقات سلول های سرطانی) تخریب شود و آشیانههایی که در ریزمحیطهای مغز استخوان، محل HSCهای فرد است، تخلیه شده و سیس HSCهای جدید پیوند داده می شود. دو مشکل در راه این پیوند وجود دارد که آن را پیچیده کرده. و از پیوند اعضای توپر متمایز میکنند: بیماری پیوند علیه میزبان و نقص ایمنی.

بیماری پیونر علیه میزبان (GVHD)

GVHD زمانی اتفاق می افتد که سلولهای واجد کفایت ایسنی یا پیش سازهای آنها به بیمارانی پیوند داده می شود که به لحاظ ایمونولوژیک تضعیف شده هستند و در نتیجه، سلولهای پیوندی، آلوآنتی ژنهای میزبان را شناسایی کرده و به آن حمله می کنند. این عارضه بیشتر در پیوند HSC رخ می دهد اما به ندرت ممکن است متعاقب پیوند ارگانهای توپر غنی از سلولهای لنفوئید

(مانند کبد) نیز دیده می شود. در پیوند آلوژنیک HSCها، میزبانی که ایمنی اوتضعیف شده است قادر به وازنش پیوند نیست اما سلولهای T فرد دهنده، بافت میزبان را به عنوان جسم خارجی قلمداد کرده و به آن واکنش می دهند. این امر به فعال شدن سلولهای T و +CD4 و +CD8 دهنده منجر شده و در نهایت سبب التهاب و کشته شدن سلولهای فرد گیرنده می شود. برای به حداقل رساندن موارد GVHD، پیوندهای HSC بین دهندهها و گیرندههایی انجام می شود که با استفاده از شیوههای دقیق توالی یابی DNA از لحاظ ALLA، به دقت تطبیق داده شدهاند.

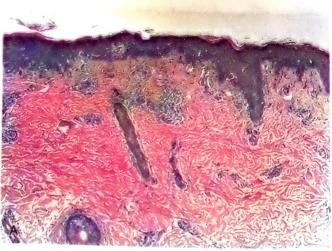
- *GVHD* حاد (طی روزها و هفتههای پس از پیوند اتفاق میافتد) سبب نکروز سلولهای اپی تلیال در سه اندام اصلی می شود، کبد، پوست و روده. تخریب مجاری صفراوی کوچک، موجب زردی و زخمهای مخاطی و در نتیجه اسهال خونی می شود. درگیری پوستی (شکل ۳۵–۵)، به صورت راش تظاهر می یابد. مشخصه راش این بیماری، این است که ابتدا در گردن، گوشها و کف دست و پا ظهور پیدا کرده و سپس در کل بدن نظاهر می یابد.
- GVHD مزمن ممکن است متعاتب GVHD حاد ظهور یابد یا بدون وجود نوع حاد، به طرز موذیانهای ایجاد شود. بیماران دچار ضایعات پوستی می شوند که شبیه اسکلروز سیستمیک است همچنین تظاهرات این عارضه به بیماریهای خود ایمنی دیگر شباهت دارد.

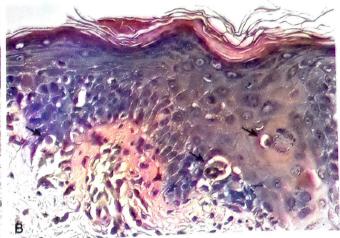
از آنجایی که GVHD. توسط لنفوسیتها آای ایجاد می شود که در سلولهای پیوندی فرد دهنده وجود دارد، از این بردن سلولهای T پیوند فرد دهنده قبل از انجام پیوند، مانع ایجاد این بیماری می شود. با این حال ثابت شده است که این رویکرد به نوعی شمشیر دولبه است: GVHD رخ نمی دهد (یا کمتر رخ می دهد) اما عود تومور در بیماران لوسمی، شکست پیوند و لنفومهای سلول B مرتبط با GVHD افزایش می یابد. به نظر می رسد که سلولهای T تنها در GVHD نقش ندارند و برای پیوند خوردن GVHS، سرکوب کلونیهای سلولهای B رای پیوند خوردن EBV و کنترل سلولهای لوسیمیک نیز مورد نیازند.

نقص ايمني

در گیرندگان پیوند HSC، اغلب پس از گذر زمان ایجاد می شود. علتهای زیادی برای این نقص، فرض می شود، یکی از این فرضها این است که سیستم ایمنی اکتسابی که از HSCهای فرد

¹⁻ Graft-versus host disease





شکل ۳۵–۵ بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) حاد که پوست را درگیر کرده است. (A) نمای نقطه نقطهای مرگ سلولهای اپی تلیال و ارتشاح سلولهای تک هستهای در درم (لنفوسیت یا ماکروفاژ). (B) سلولهای اپی تلیال مرده کانونی (پیکانها).

دهنده مشتق می شود، به کندی خود را بازسازی می کند و در خلال ماهها و سالهای مورد نیاز برای این بازسازی، فرد گیرنده نسبت به عفونتهای گوناگون و به خصوص ویروسها (همچون EBV و CMV) أسيبيذير است.

خلاصه

شناسایی و رد پیوند

- رد پیوندهای اندامهای توپر، عمدتاً به وسیله سلولهای T فردمیزبان شروع می شود که آنتی ژنهای HLA گرافت را به صورت مستقیم (بر روی APCهای گرافت) یا غیرمستقیم (پس از برداشت و پردازش توسط APCهای) شناسایی میکنند.
- انواع مکانیسمهای رد پیوند اندام توپر عبارت است از:
- رد پیوند فوق حاد: آنتی بادی های ضد پیوند. بلافاصله بعد از انجام پیوند به سلولهای اندوتلیوم گرافت متصل شده و منجر به ترومبوز، آسیب ایسکیمیک و نارسایی سریع گرافت میشوند.
- رد پیوند حاد سلولی: سلولهای T سبب تخریب بارانشیم گرافت می شوند و این کار را از طریق واكنشهاي التهابي يا سيتوتوكسيكي انجام مي دهند.
- رد پیوند حاد با و اسطه آنتی بادی: آنتی بادی ها به عروق گرافت آسیب میزنند.
- رد پیوند مزمن: بهطور غالب با آترواسکلروز. این عارضه به وسیله فعالسازی سلولهای T و

آنتی بادی ها رخ می دهد. سلول های T ممکن است سبب ترشح سيتوكاينهايي شوندكه تكثير سلولهای عضله صاف عروق را تحریک کرده و سبب القای آنتیبادیهایی شوند که سبب آسیب انــدوتليومي مــيشوند. ضايعات عـروقي و واکنشهای سلولهای T سبب فیبروز پارانشیمی

- درمان رد پیوند مبتنی بر داروهای سرکوبگر ایمنی است که پاسخ ایمنی در برابر گرافت را مهار میکنند.
- پیوند سلولهای بنیادی خونساز (HSCها) نیازمند تطبیق دقیق فرد گیرنده و دهنده است. پیوند HSCها، اغلب توسط GVHD و نقص ايمني عارضه دار مي شود.

سندرمهاي نقص ايمني

بیماریهای نقص ایمنی را می توان به دو دسته اولیه (یا مادرزادی) ـ که به لحاظ ژنتیکی تعریف می شود. و ثانویه (یا اکتسابی) تقسیم کرد. نوع ثانویه ممکن است به علت عوارض سرطان، عفونتها، سوءتغذیه، یا به علت عارضهٔ جانبی سرکوب ایمنی، پرتودرمانی و شیمی درمانی به وجود بیاید. تظاهر بالینی نقص ایمنی، افزایش ابتلای به عفونتها است که می تواند عفونتی جدید یا حاصل فعالسازی مجدد عفونتهای نهفته باشد. نقصهای ایمنی اولیه، خطاهایی در طبیعتاند که ما را نسبت به ارزش برخی مولکولهای حیاتی دستگاه ایمنی، آگاه میکنند. به طور متناقضی، برخی نقص ایمنیها، با اختلالات خودایمنی همراهی دارند. علت این پدیده احتمالاً این است که نقصهای ایمنی مذکور، سبب اختلال در مکانیسمهای تنظیمی یا باعث پایدارماندن عفونتهایی میشوند که خودایمنی را سبب میشوند. در اینجا ابتدا به طور خلاصه درخصوص چند نقص ایمنی مهم تر صحبت خواهیم کرد و سپس به طور مفصل در خصوص سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) که مشکل سازترین مثال نقص ایمنی ثانویه است، به بحث خواهیم مشکل سازترین مثال نقص ایمنی ثانویه است، به بحث خواهیم نشست.

نقایص ایمنی اولیه (مادرزادی)

بیماریهای نقص ایمنی اولیه، اختلالات ژنتیکیایاند که سبب اختلال در مکانیسمهای ایمنی ذاتی (فاگوسیتها، سلولهای NK کمپلمانها) یا ایمنی اکتسابی هجومورال و یا سلولار (به ترتیب لنفوسیتهای B و T) میشوند. این بیماریها معمولاً در سنین شیرخوارگی عموماً – ۶ ماه تا ۲ سالگی – شناسایی میشوند و نشانهای که وجود این بیماریها را لو میدهد، مستعدبودن به عفونتها است. با پیشرفتهایی که در علم تجزیه و تحلیل ثنها حاصل شده است، جهشهای مسئول در بسیاری از این بیماریها، شناخته شده است (شکل ۳۶–۵). در اینجا مثالهایی از نقص ایمنی اولیه را ارائه خواهیم داد و از شایعترین اختلال در بلوغ و فعال شدن لنفوسیتهای B و T شروع میکنیم.

کمبور شرید و مرکب ایمنی (SCID)

SCID دلالت بر مجموعهای از سندرمها دارد که از نظر ژنتیکی متمایز بوده و وجه مشترک همهٔ آنها وجود نقائصی، در بلوغ لنفوسیتهای T و/یا B است که سبب نقص در ایمنی هـومورال و سلولی میشود. شیرخواران مبتلا، با برفک دهانی (کاندیدیاز دهان)، راش یوشاک (diapper rash) شدید و اختلال در رشد مراجعه میکنند. برخی نوزادان، اندکی پس از تولد، دچار راش سراسری میشوند، چرا که سلولهای T مادری میتواند از طریق جفت به نوزاد منتقل شده و با حمله به جنین سبب GVHD شوند. کودکانی که SCID دارند، به شدت مستعد ابتلا به عفونتهای راجعه و شدید ناشی از طیف گستردهای از پاتوژنها نظیر، کاندید ا آلبیکانس، پنوموسیستیس ژیروسی، پسودوموناس، سیتومگالوویروس، واریسلا و انواع باکتریها میباشند. بدون انجام پیوند HSC، این بیماران در کمتر از یک سال می میرند. شیوع بیماری تقریباً ۱ در ۶۵٬۰۰۰ تـا ۱ در ۱۰۰٬۰۰۰ است و میزان بروز آن در برخی جمعیتهای بومی آمریکا ۲۰ تا ۳۰ برابر بیشتر است.

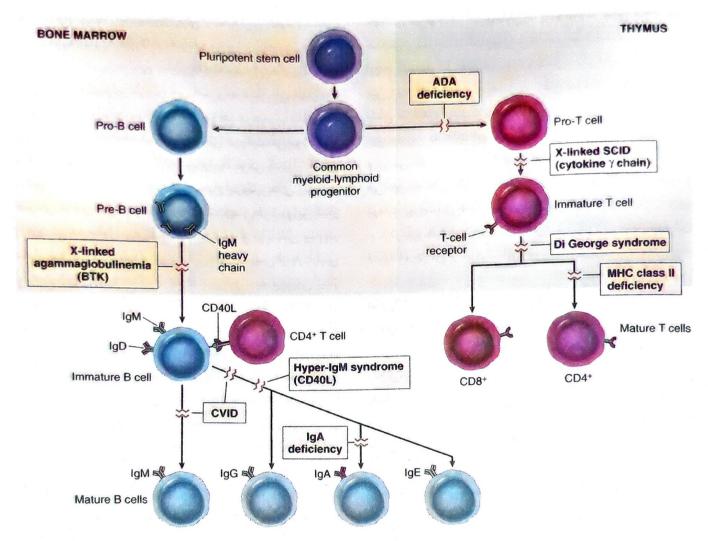
علی رغم ویژگی های بالینی مشترک، نقائص زمینهای در بیماران مختلف متنوع است. علیرغم ویژگی های مشترک بالینی، بیماران مختلف متفاوتند. نقائص زمینهای موجود در هر یک از بیماران کاملاً متفاوتند. اغلب نقص اصلی در سلول های T است که به طور ثانویه موجب نقص در ایمنی هومورال می شود. دو فرم SCID در ادامه آمده است:

- SCID و ابسته به X تقریباً نیمی از موارد SCID و ابسته به X است، علت این موارد، جهش در ژن کدکنندهٔ زنجیره مشترک گاما (۷۰)ی گیرنده ها است که برای پیامرسانی سیتوکاین های IL-15 و IL-1 و IL-2 از طریق گیرنده ها مورد نیاز است. از میان این سیتوکاین ها، نقص در پیامرسانی IL-7 مهمترین اختلال زمینه ای SCID است چرا که IL-7 مسئول تحریک بقا و توسعه لنفوسیت های B و T نابالغ در اندامهای لنفوئید مولد است.
- SCID اتوزوم مغلوب بیروی میکنند و در حدود نیمی از این موارد، اتوزوم مغلوب پیروی میکنند و در حدود نیمی از این موارد، معلت جهش در آدنوزین دآمیناز (ADA) است. ADA به علت جهش در آدنوزین دآمیناز (ADA) است. کمبود ADA نوعی آنزیم دخیل در متابولیسم پورین است. کمبود ADA به تجمع میتابولیتهای آدنوزین و داکسی آدنوزین تری فسفات منجر می شود تجمع این موارد سبب مهار سنتز تری فسفات منجر می شود تجمع این موارد سبب مهار سنتز اتوزوم مغلوب SCID حاصل نقصهای مختلفی می باشد همچون: نقص در مسیر دیگر متابولیسم پورین، نقص اولیه در بیان MHC کلاس II و جهشهایی در ژنهای کدکننده ریکامبیناز (آنزیم مسئول بازآرایی ژنهای گیرندههای لیفوسیتها).

ريختشناسي

یافتههای بافتشناسی SCID به نوع نقص زمینهای بستگی دارد. در دو فسرم شسایع آن (جهش γ 0 و کمبود ADA)، تیموس کوچک است و فاقد سلولهای لنفوئیدی. در SCID وابسته به χ 1 تیموس محتوی لوبولهایی از سلولهای تمایزنیافته ایی تلیومی است (شبیه تیموس جنین)، اما در SCID ناشی از کمبود ADA، بقایای جسسمگهای هاسال SCID ناشی از کمبود (Hassall's corpuscles) یافت می شود. در هر دو بیماری، سایر بافتهای لنفوئیدی، هیپوپلاستیک اند و در آنها خالی ساون ترون نواحی سلول χ 2 و در برخی موارد خالی بودن منطقههای مربوط به سلولهای χ 3 و χ 4 به چشم می خورد.

¹⁻ severe combined immunodeficiency



شعکل ۳۶-۵ بیماری های نقص ایمنی اولیه. مسیرهای اصلی تکامل لنفوسیت و اختلالات این مسیرها در برخی بیماری های نقص ایمنی اولیه نشان داده شده اند. شده شده شده نده نتوزین دآمینز؛ CD40L، لیگاند CD40L، نقص ایمنی متخیر و مشترک ؛ CD40L، نقص ایمنی مرکب شدید.

در حال حاضر، اساس درمان، پیوند HSC است. طوابسته به X، اولین بیماری ای بود که درمان ژنی در آن با موفقیت انجام شد. در درمان ژنی، با استفاده از نبوعی حامل ویروسی، ژن γ در HSC گرفته شده از بیمار، بیان می شود و سپس این سلول ها به بیمار پیوند زده می شود. تجربه بالینی این عمل هنوز اندک است اما در برخی بیماران، بازآرایی سیستم ایمنی تا چندین سال طول می کشد. متأسفانه، γ , بیمارانی که برای درمان آنها از نسل اول حامل های ویروسی استفاده شده بود، دچار لوکمی لنفوبلاستیک حاد سلول γ (T-ALL) می شوند بود، خاص ژن درمانی را به ما گوشزد که این امر خطرات این رویکرد خاص ژن درمانی را به ما گوشزد می کند. این تکثیر خارجی از کنترل سلول γ احتمالاً نتیجه ادغام شدن ویروس در ژنوم مجاور یک انکوژن و همچنین ناشی از تغییرات افزایش در رشد که از ژن γ برمال جدید (که پیوند شده تغییرات افزایش در رشد که از ژن γ برمال جدید (که پیوند شده

است) میباشد. در کاراَزماییهای جدید، از حملهای جدید و کم خطرتر استفاده می شود. بیماران دارای کمبود ADA نیز، به وسیله پیوند HSC، درمان می شوند.همچنین اخیراً برای درمان این بیماران از آنزیم درمانی و ژن درمانیهایی استفاده می شود که ژن طبیعی ADA را به پیش سازهای سلول T اضافه کنند.

أكاما للوبولينمي وابسته به X

آگاماگلوبولینمی وابسته به X یا بیماری بروتون کی از اشکال متداول تر کمبود اولیه ایمنی است. مشخصهٔ آن ناتوانی سلولهای پره Y در تمایزیافتن به سلولهای X بالغ است؛ در نتیجه، و همانگونه که از اسم بیماری مشخص است، فقدان گاماگلوبولینها

در خون رخ می دهد. این بیماری یکی از شایع ترین فرمهای نقص ایمنی میباشد و ۱ مورد در هر ۱۰۰٬۰۰۰ نوزاد پسر یافت می شود. طی تمایز طبیعی سلول B، نخست ژنهای زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلوبولین آرایش می یابند و به دنبال آن نوآرایی زنجیرههای سبک صورت می پذیرد. در هر مرحله، پیامهایی که توسط اجزای بیان شده گیرنده آنتیژنی دریافت میشود، روند بلوغ را وارد مرحله بعد می کند؛ این پیامها نوعی کنترل کیفی محسوب می شوند تا از تولید صحیح پروتئین های گیرنده، اطمینان حاصل شود. در XLA، به علت جهش در تیروزین کیناز (که با گیرنده سلول پره B در ارتباط است و در انتقال پیام در سلول پره B نقش دارد)، بلوغ سلولهای B، پس از باز آرایی اولیه در ژن زنجیره سنگین، متوقف می شود. به تیروزین کیناز مذکور، تیروزین کیناز بروتون (BTK) می گویند. وقتی BTK، غیر عملکردی باشد، گیرنده سلول پره B نمیتواند به سلولها پیام دهد که در مسیر بلوغ، راه را ادامه دهند. در نتیجه، زنجیرههای سبک تولید نمی شوند و مولکول کامل Ig که متشکل از زنجیرههای سبک و سنگین است، هیچگاه سر هم نمیشود تا در غشای سلول قرار بگیرد؛ هر چند ممکن است زنجیرههای سنگین آزاد در سیتوپلاسم یافت شود. از آنجایی که ژن BTK بر روی کروموزوم 🗴 قرار دارد، این اختلال تنها در جنس مذکر یافت می شود. موارد تک گیر، با ویژگی های مشابه، در خانمها گزارش شده است که احتمالاً عامل آن، جهشهایی در سایر ژنهای درگیر در همان مسیر است.

به طور کلاسیک، مشخصه این بیماری، کاهش شدید تعداد سلولهای B در خون و ارگانهای لنفوئیدی ثانویه و فقدان مراکز زایا و پلاسما سلهادر ارگانهای مذکور است. تعداد سلولهای T و پاسخهای آنها ممکن است طبیعی باشد.

این بیماری معمولاً تا حدود سن ۶ ماهگی، که در آن هنگام ایمونوگلوبولینهای مادری که از طریق جنسیت منتقل شده بودند، تمام میشوند، آشکار نمیشود. در اکثر موارد، عفونتهای راجعهٔ باکتریایی از قبیل موارد حاد و مزمن فارنژیت، سینوزیت، اوتیت میانی، برونشیت و پنومونی، نقص زمینهای ایمنی را در معرض توجه قرار میدهند. ارگانیسمهای مسبب تقریباً همیشه پاتوژنهای هستند که از طریق اپسونیزاسیون با آنتیبادی پاکسازی میشوند، نظیر هموفیلوس انفلوآنزا، استریتوکوک پاکسازی میشوند، نظیر هموفیلوس انفلوآنزا، استریتوکوک پرمونیه یا استویلوک او رئوس. از آنجایی که آنتیبادیها جهت پنومونیه یا استافیلوکوک او رئوس. از آنجایی که آنتیبادیها جهت میباشند، این بیماران بخموص انتروویروسها حائز اهمیت میباشند، این بیماران درگیر میکنند و میتوانند از مجرای گوارشی، از طریق خون به درگیر میکنند و میتوانند از مجرای گوارشی، از طریق خون به درستگاه عصبی منتشر شوند. از این رو، واکسن فلج اطفال درگیر میکنند و میتوانند از این رو، واکسن فلج اطفال

خوراکی می تواند در این بیماران به پولیومیلیت فلجی منجر شود. همچنین عفونت با انتروویروسها، می تواند انسفالیت کشنده ایجاد کند. به علل مشابه، ژباردیا لامبلیا، یک آغازی رودهای که بدن در حالت طبیعی توسط IgA ترشح شده در برابر آن مقاومت نشان می دهد، باعث عفونتهای دیرپا در این موارد می شود. در این بیماران به علت ایمنی سلولی سالم، بسیاری از عفونتها ویروسی، قارچی و آغازی درون سلولی، نسبتاً خوب کنترل می شود. به علل نامعلوم، بیماریهای خودایمنی (همچون RA و می شود. در ماتومیوزیت) در ۳۵٪ بیماران رخ می دهد.

درمان XLA، درمان جایگزین با ایـمونوگلوبولین وریـدی (IVIG) حاصل از سرم انسانی است.

سندرم ری ژرژ (هیپوپلازی تیموس)

سندرم دی ژرژ در نتیجه یک نقص مادرزادی در تکامل تیموس و نقص بلوغ سلولهای T در غدد لنفاوی، نقص بلوغ سلولهای T در غدد لنفاوی، طحال، و خون محیطی وجود ندارند، و شیرخواران مبتلا به این نقص در برابر عفونتهای ویروسی، قارچی و آغازی فوق العاده آسیبپذیر هستند. آسیبپذیری در برابر باکتریهای درون سلولی نیز افزایش می یابد. زیرا سلولهای بیگانهخواری که آنها را ریشه کن می سازند برای فعال شدن نیاز به پیامهای مشتق از سلول T دارند. دستگاه سلولهای B و ایمونوگلوبولینهای سرمی عموماً مبتلا نمی شوند.

این اختلال پیامد نوعی مالفورماسیون در تکامل جنین است که کیسههای حلقی سوم و چهارم را مبتلا میسازد. این ساختارها تیموس، غدد پاراتیروئید و قسمتهایی از صورت و قوس آئورتی را ایجاد میکنند. از اینرو، علاوه بر نقائص تیموس و سلولهای T، غدد پاراتیروئید نیز دچار هیپوپلازی میباشند که اغلب منجر به تتانی ناشی از هیپوکلسمی میشود. همچنین ممکن است به تتانی ناشی از هیپوکلسمی میشود. همچنین ممکن است باشند. در ۹۰٪ موارد سندرم دی ژرژ، یک حذف در کروموزوم باشند. در ۹۰٪ موارد سندرم دی ژرژ، یک حذف در کروموزوم تیموس در برخی از این شیرخواران موجب درمان موفقیت آمیز تیموس در برخی از این شیرخواران موجب درمان موفقیت آمیز آنها شده است. در سایرین که نقائص نسبی دارند، ایمنی ممکن است با گذشت عمر به طور خود به خودی بهبود یابد.

سندرم افزایش IgM

مشخصه این بیماری، تولید سطوح طبیعی (یا حتی بیش از حد) IgE و IgG ،IgA و یادی بادی IgG ،IgA و IgE و IgG است؛ نقص زمینهای، ناتوانی سلولهای T در فعال کردن سلولهای

۸ است. همان طور که توضیح دادیم، بسیاری از عملکردهای سلولهای T کمککننده +CD4، نیازمند تعامل بین CD40 (موجود بر روی سلولهای B، ماکروفاژها و سلولهای دندریتیک) با CD40L (که به آن CD154 نیز میگویند و بر روی سلولهای T فعال شده با آنتیژن وجود دارد) است. این درهم كنش، آغازگر تغيير كالاس ايمونوگلوبولينها و بلوغ تمايل (affinity matutation) سلولهای B است. همچنین این درهمکنش، عملکرد میکروبکشی (microbicidal) ماکروفاژ را نیز تحریک می کند. نوع وابسته به X این بیماری، حاصل جهش در ژن کدکننده CD40L است که در موقعیت Xq26 قرار دارد و حدود ۷۰٪ افراد مبتلا به این بیماری، این نوع از بیماری را دارند. در سایر افراد مبتلا، بیماری به صورت اتوزوم مغلوب به توارث می رسد و به علت جهشهای از دست دهنده عملکرد، در CD40 یا آنزیمی به نام AID ایتجاد می شود. AID (activation-induced cytidine deaminase)، نـوعي أنـزيم ویرایشگر DNA است که برای تغییر کلاس ایمونوگلوبولین و بلوغ تمایل سلول های B مورد نیاز است.

بیماران با عفونتهای چرکی راجعه (به علت سطوح، پایین آنتیبادیهای اپسونیزه کننده IgG) مراجعه میکنند. آنهایی که جهشهای CD40L دارند، مستعد ابتلا به پنومونی ناشی از ارگانیسمهای درون سلولی همچون، پنوموسیسیس ژبروسی میباشند، چرا که فعال سازی ماکروفاژ به واسطه CD40L که واکنش کلیدی در ایمنی سلولی است، مختل شده است. گاهی آنتیبادیهای IgM با سلولهای خونی واکنش میدهند و سبب آنمی همولیتیک خودایمن، ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی میشود. در بیماران مسنتر، ممکن است تکثیر پلاسما سلهای در بیماران مسنتر، ممکن است تکثیر پلاسما سلهای تولیدکنندهٔ IgM و ارتشاح آنها به مخاط مجرای گوارشی رخ دهد.

نقص متغیر و مشترک ایمنی

مجموعه ای نسبتاً شایع و کمتر تعریف شده ای از اختلالات هتروژن است که ویژگی شایع آن هیپوگلوبولینمی ای است که عموماً تمام کلاسهای آنتیبادی و گاهی تنها IgG را درگیر میکند. تشخیص CVID مبتنی بر رد سایر علل کاهش آنتیبادی است. شیوع تضمینی این بیماری ۱ مورد ۵۰٬۰۰۰ است.

اگر چه اغلب بیماران تعداد سلول B طبیعی دارند اما پلاسما سل وجود دارند که این امر نشان دهنده نوعی انسداد در مسیر تمایز سلولهای B است. در همین راستا، نواحی سلول B در بافتهای لنفوئید (مانند فولیکولهای لنفوئید در غدههای لنفاوی، طحال و روده) متمایل به هیپرپلاستیک بودن است. بزرگی نواحی سلول B، منعکس کنندهٔ این امر است که سلولهای B در پاسخ به آنتی ژن می توانند تکثیر یابند اما قادر به تمایز به

پلاسما سلهای تولیدکننده آنتیبادی نیستند. علت تولید ناقص آنتیبادی را نقایص درونی سلولهای B یا نقص در کمک سلول آنتیبادی را نقایت سرکوبگرانه بیش از حد سلولهای T میدانند. به طور متناقض، این بیماران مستعد اختلالات خودایمنی (آنمی همولیتیک، آنمی کشنده) و همچنین تومورهای لنفوئید هستند CVID میتواند ارثی یا اکتسابی باشد. عللهای ژنتیکی مختلفی کشف شده است، عللی همچون جهش در گیرنده BAFF (سیتوکاینی که بقا و تمایز سلولها B را به پیش می برد) و جهش در مولکولی به نام (COS JCOS (inducable costimulatory) است که در عملکرد سلولهای T در مولوگ BCOS است که در عملکرد سلولهای T کمککننده فولیکولار نقش دارد. با این حال، در بسیاری موارد، کمککننده فولیکولار نقش دارد. با این حال، در بسیاری موارد، اساس ژنتیکی نامعلوم است.

بیماران به طور معمول با عفونتهای باکتریایی سینوسی - ریوی مراجعه میکنند. حدود ۲۰٪ بیماران عفونتهای راجعه ویـروس هـرپس و عفونتهای جدی انتروویروس دارند و مننگوانسفالیت نیز ممکن است رخ دهد. بیماران دارای CVID مستعد اسهال مقاوم ناشی از G. لامبلا نیز هستند. برخلاف اگاماگلوبولینمی وابسته به X، CVID هر دو جنس را بـه یک نسبت درگیر میکند و شـروع عـلایم آن دیـرتر از ALA و در کودکی و نوجوانی است. همچون ALA، ایـن بیماران میزان بالایی از بیماریهای خودایمنی (مانند (ALA) دارند (حدود ۲۰٪). میزان خطر ابتلا به بدخیمیهای لنفوئیدی نیز بالاتر است و افزایش خطر سرطان معده نیز گزارش شده است.

كمبور منفرر ايمونوللوبولين A

کمبود IgA، که از همهٔ بیماریهای کمبود اولیهٔ ایمنی شایعتر است، در نژاد سفیدپوست حدوداً ۱ نفر از هر ۲۰۰ نفر را مبتلا می سازد. به خاطر آورید که IgA ایمونوگلوبولین عمدهٔ موجود در ترشحات مخاطی می باشد و ازاین رو در دفاع مجاری تنفسی و گوارشی دخالت دارد. هرچند اکثر افرادی که این بیماری را دارند بدون نشانه هستند، اما دفاعهای تضعیف شدهٔ مخاطی برخی افراد را مستعد ابتلا به اسهال و عفونتهای مکرر سینوسی افراد را مستعد ابتلا به اسهال و عفونتهای مکرر سینوسی دودایمنی وجود دارد که اساس آن روشن نشده است. به نظر می رسد که بیماریزایی کمبود IgA شامل وقفهای در تمایز نهایی سلولهای B مترشحهٔ IgA شامل وقفهای در تمایز نهایی سلولهای B مترشحهٔ IgA آنتی بادی ها در سطوح طبیعی یا بیش از گروههای IgM و IgG آنتی بادی ها در سطوح طبیعی یا بیش از حد طبیعی وجود دارند. اساس مولکولی این نقص شناخته شده

¹⁻ common variable immunodeficiency

سایر نقایص در فعال شرن لنفوسیتها

بیماری های نادر بسیاری در خصوص نقایص فعال شدن لنفوسیت ها توصیف شده است که در آنها پیامرسانی آنتیژن گیرنده و مسیرهای مختلف بیوشیمیایی درگیر می شود. نقصهای پاسخ دهی TH1 با عفونت ها مایکوباکتریایی آتیپیک همراهی دارد همچنین نقایص پاسخ دهی TH17 موجب کاندیدیاز مخاطی مزمن و همچنین عفونت های باکتریایی پوست (اختلالی که به آن سندرم جاب نیز می گویند) می شود.

کمبور ایمنی همراه با بیماریهای سیستمیک

در برخی اختلال سیستمیک ارثی، نقص ایمنی مشکل بالینی برجستهای است. دو مثال از چنین بیاریها را بیان میکنیم.

- سندرم وسکوت ـ آلدریج یک بیماری وابسته به X مغلوب است و مشخصات آن عبارتند از ترومبوسیتوپنی، اگزما، و آسیبپذیری شدید نسبت به عفونتهای مکرر، که منجر به مرگ زودرس می گردد. تیموس در ابتدا طبیعی است، ولی افت لنفوسیتهای T به صورت پیشرونده و با افزایش سن در خون محیطی و غدد لنفاوی (نواحی پاراکورتیکال) مشاهده می شود، و همزمان نقایص متعددی در ایمنی سلولی رخ میدهد. بعلاوه، بیماران قادر به تولید مؤثر أنتی بادیهای ضدانتی ژنهای پلی ساکاریدی نیستند، و پاسخ به آنتی ژنهای پروتئینی ضعیف است. سطوح IgM سرم پایین است اما سطوح IgG معمولاً نرمال است؛ به طرز متناقضي، سطح IgA و IgE اغلب بالا است. بيماري به علت جهشهایی در ژن موجود بر کروموزوم X است که پروتئین ویسکوت ـ آلدریچ را رمزگذاری میکند. WASP متعلق بـه خانوادهای از پروتئینهای پیامرسان است که گیرندههای غشایی همچون گیرندههای آنتیژنی را به اجزای اسکلت سلولی وصل می کند. پروتئین WASP در پاسخهای وابسته به اسكلت سلولي (نظير مهاجرت سلولي و انتقال پيام) نقش دارد، اما اینکه چگونه در عملکردهای لنفوسیتی و پلاکتی ایفای نقش میکند، مشخص نیست. تنها درمان آن پیوند مغز استخوان است.
 - آتاکسی تلانزکتازی نوعی اختلال اتوزوم مغلوب است که مشخصه آن اختلال در راه رفتن (آتکاکسی)، مالفورماسیونهای عروقی (تلانژکتازی)، نقایص نورولوژیک، افزایش بروز تومورها و نقص ایمنی است. نقایص ایمنی، شدتهای گوناگونی دارد و ممکن است سلولهای B و هم T را درگیر کند. بارزترین ناهنجاری هومورال این بیماری، تولید ناقص آنتیبادیهای تخییر ایتزوتوپ یافته (isotype-switched) است که عمدتاً شامل IgG2 و IgA

می شود. نقایص سلول T معمولاً کمتر است و ممکن است با هیپوپلازی تیموس همراهی داشته باشد. با افزایش سن، بیماران دچار عفونتهای باکتریایی مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی، پدیدههای خودایمنی متعدد و میزان افزایشیابندهای از سرطانها می شوند. ژن مسئول این بیماری، پروتئینی به اسم (ATM (ataxia-telangiectasia mutated) را رمزگذاری می کند که نوعی حسگر آسیب DNA است که نقاط وارسی می کند که نوعی حسگر آسیب ATM و آپوپتوز سلولهای دارای آسیب ATM را فعال می کند. فقدان ATM همچنین سبب آنهنجاریهایی در بازآرایی ژن آنتی ژنها (و متعاقب آن، اختلال در تولید گیرندههای آنتی ژنی) و ناهنجاری در تغییر ایزوتوپ آنتی بادیها می شود.

نقایص ایمنی ذاتی

نقایص ارثی در پاسخهای اولیه ایمنی ذاتی، به طور معمول عملکردها لکوسیتها و یا سیستم کمپلمانها را تحت تأثیر قرار میدهد و باعث افزایش آسیبپذیری در برابر عفونتها میشود (جدول ۱۳–۵). برخی از این نقصها که اساس مولکولی آنها کشف شده است را شرح میدهیم.

نقص های عملکر ککوسیت ها

- و نواقص مولکولهای چسبندگی (LADs) شاخهای از نواقص ارثی در مولکولهای چسبندگی است که موجب اختلال در فراخوانی لکوسیتها و در نتیجه ابتلا به عفونتهای باکتریایی راجعه میشود. LAD1 به علت نقصهایی در زنجیره β_2 که توسط اینتگرینهای LFA-1 و LAD1 به علت اشتراک گذاشته میشود، ایجاد میگردد. LAD2 به علت نقص در فوکوزیل ترانسفراز ایجاد میشود. فوکوزیل ترانسفراز برای سنتز سیالیل ـ لویس X (لیگاند سلکتینهای ترانسفراز برای عملکرد مورد نیاز است.
- بیماری گرانولوماتوز مزمن به علت نقصهای ارثی در ژنهای کدکننده اجزای فاگوسیت اکسیداز ایجاد می شود. فاگوسیت اکسیداز ایجاد می شود فاگوسیت اکسیداز آنزیمی فاگوزومی است که موجب تولید ROSای همچون سوپراکسید $(O_2^{\overline{0}})$ می شود و نقص آن، اخستلال در ازبین بردن باکتریها و استعداد ابتلا به عفونتهای باکتریایی راجعه را سبب می شود. وجه تسمیه این بیماری این است که در مکانهای عفونت، اگر دفاع نوتروفیلی اولیه ناکافی باشد، واکنش التهابی مزمن غنی از ماکروفاژ به چشم می خورد. در تلاش برای از بین بردن میکروبها، تجمع ماکروفاژهای فعال شده، موجب تشکیل گرانولوم می شود.

ب و الماليع مربو	وط به لکوسیتهای فاگوسیتوزکننده و سیستم کمپلمان
بيمارى	نقص المناف ا
نقصهاي عملكرد لكوسيتي	
اختلال چسبندگی لکوسیتی نوع ۱	CD18/CD11 اختلال در چسبندگی لکوسیتی به علت جهش در زنجیرههای $oldsymbol{eta}$ اینتگرینهای
اختلال چسبندگی لکوسیتی نوع ۲	اختلال در چسبندگی لکوسیتی به علت جهشهایی در فوکوزیل ترانسفراز، که برای سنتز
	الیگوساکاریدهای سیالیله شده مورد نیاز است.
سندرم چدیاک ـ هیگاشی	کاهش عملکرد لکوسیتی به علت جهشهایی در پروتثینهای دخیل در نقل و انتقالات غشای لیزوزومی
بیماری گرانولوماتوز مزمن	كاهش فعاليت انفجاري اكسيداتيو
وابسته به X	فاگوسیت اکسیداز (جزء غشایی)
اتوزوم مغلوب	فاگوسیت اکسیداز (جزء سیتوپلاسمیک)
کمبود میلو پراکسیداز	$ ext{MPO-H}_2 ext{O}_2$ کاهش از بین بردن میکروبها به علت اختلال در سیستم
نقصهایی در سیستم کمپلمان	
کمبود C2 و C4	نقص در مسیر فعالسازی کلاسیک که منجر به کاهش مقاومت در برابـر عـفونت و کـاهش پـاکسـازی
	کمپلکسهای ایمنی میشود
کمبود C3	نقص در تمام عملکردهای کمیلمان

نقص در تمام عملکردهای کمیلمان

• سندرم چدیاک ـ هیگاشی بیماری است که مشخصه آن نقص در اتصال فاگوزومها به لیزوزومها است که این نقص موجب اختلال عملكرد فاگوسيتها و مستعد شدن به عفونتها میشود. ناهنجاریهای لوکوسیتی اصلی این بیماری، نوتروپنی، دگرانولاسیون مختل و تأخیر در کشتن میکروبهاست. لکوسیتهای درگیر، حاوی گرانولهای بسیار بزرگی هستند و در اسمیر خون محیطی دیده می شوند. به نظر می رسد این گرانولهای غول اَسا حاصل اختلال در اتصال فاگولیزوزومی هستند. علاوه بر موارد مذکور، در این بیماری، اختلال در ملانوسیتها (که منجر به ألبينيسم مي شود)، اختلال در سيستم عصبي (نـقصهاي عصبی) و پلاکتها (که منجر به خونریزی دهنده می شود) نیز وجود دارد. ژن مسئول این بیماری، نوعی پروتئین سیتوزولی بزرگ به نام LYST را رمز گذاری میکند، که به نظر می رسد نقش LYT، تنظیم نقل و انتقالات لیزوزمی در درون سلول باشد.

حدول ۱۳ ۵ نقص های ارش شاره مرسط برای

كمبود بروتئينهاى تنظيمكننده

كميلمانها

نقصهای TLR نادرند. TLR3 نوعی گیرنده RNA ویروسی است که جهش های این گیرنده، سبب انسفالیت هریسی راجعه می شود. MYD88 نوعی پروتئین انطباق دهنده (adaptor) است که برای ایجاد آبشار پیامرسانی TLRهای مختلف مورد نیاز است و جهشهای این پروتئین، با بنومونی های باکتریایی مخرب همراهی دارد.

نقايمن كمبور سيستم كميلمان

فعالیت بیش از حد کمپلمان؛ علایم بالینی ای همچون آنژیوادم، هموگلوبینوری حمله ای و غیره

- نقایص اجزای مختلف کمیلمان توصیف شده است و کمبود C2 شايعترين أنان است. C2 و C4، اجزاي اوليـهٔ مسـير كلاسيك كميلمان هستند وكمبود أنها موجب افزايش عفونتهای باکتریایی یا ویروسی می شود؛ با این حال اکثر بیماران بیعلامت هستند، چرا که یحتمل مسیر آلترناتیو قادر به کنترل اکثر عفونتها است. شگفت آنکه در برخی از بیمارانی که دچار کمبود C2 ، C4 یا C1واند، تظاهر غالب نوعی بیماری خود ایمنی شبه SLE است؛ علت این امر میتواند نقص در پاکسازی کـمیلکس.های ایـمنی در ایـن بیماران باشد. کمبود C3 نادر است و موجب عفونتهای چرکی شدید و همچنین گلومرولونفریت ناشی از کمیلکس ایمنی می شود. کمبود اجزای متأخر کمپلمان یعنی C5 تا C9، با افزایش استعداد ابتلا به عفونتهای راجعه نایسریایی (گنوکوکی و مننگوکوکی) همراهی دارد، چرا که باکتری نایسریا، دیواره سلولی نازکی دارد و بالاخص نسبت به فعالیت لیتیکی کمپلمان، حساس است.
- نقصهای بروتئینهای تنظیمکننده کمیلمان موجب التهاب یا آسیب سلولی بیش از حد می شود. کـمبود مـهارکننده CI (C1 INH) موجب ایجاد اختلال اتوزمال غالبی به نام آنـژبو ادم ارثـی می شود. CI INH مهارکننده بسیاری از پروتئازها است از جمله كالكرين و فاكنور انعقادي XII، كه

هر دو در تولید پپتیدهای وازواکتیو (نظیر برادی کینین) دخالت دارند. بنابراین کمبود C1 INH منجر به تولید بیش از حد برادی کینین گشادکننده عروق قدر تمندی است، در نتیجه بیماران مبتلا، دورههایی از ادم دارند که پوست و سطوح مخاطیای همچون حنجره و مجرای گوارش را درگیر می کند. کمبودهای اکتسابی سایر پروتئینهای تنظیم کننده کمپلمان، عامل هموگلوینوری حمله ای شبانه می باشند (فصل ۱۲). برخی موارد سندرم همولیتیک اورمیک (فصل ۱۲) نوعی کمبود ارثی در پروتئینهای تنظیم کننده کمپلمان است.

خلاصه

الگوهای آسیب سلول و مرگ سلول

- این نقصها به علت جهشهای ارثی ژنهای دخیل در عملکرد لوکوسیتها یا بلوغ آنها یا ایمنی ذاتی ایجاد میشوند.
- برخی از اختلالات شایع تر که لکوسیتها و پاسخهای ایمنی اکتسابی را درگیر میکنند، عبارتند از:
- X-SCID: اختلال در بلوغ سلولهای T و B. جهش در زنجیره گامای مشترک گیرنده سیتوکاین که شکست در پیامرسانی 7-II لنفوپوئز مختل را سبب می شود.
- SCID اتوزوم مغلوب: نقص در تکامل سلول T و بهطور ثانویه، نقص در پاسخهای آنتیبادی. حدود ۵۰٪ موارد به علت جهش در ژن کدکننده ANA ایجاد میشود و متعاقب این جهش، تجمع متابولیتهای سمی در خالل بلوغ و تکثیر لنفوسیتها رخ میدهد.
- آگاهاگلویولینمی و ابسته به X: نقص در بلوغ سلولهای B و فیقدان آنیتیبادی. به علت جهشهای ژن BTK رخ می دهد. BTK تیروزین کیناز لنفوسیتهای B را رمزگذاری می کند، که وجود این تیروزین کیناز، برای انتقال پیام بلوغ گیرندههای سلولهای B و T الزامی است.
- سندرم دیجرج: نقص در تکامل تیموس و کمبود سلولهای T.
- هیپر IgM و استه به X: ویژگی این سندرم، در نقص در تغییر ایزوتایپ و در نتیجه نقص در تولید آنتیبادیهای با تمایل بالا (IgA IgA و IgA

- می باشد. علت، جهشهایی است در ژنهای کدکننده CD4OL یا سیتوزین دآمیناز.
- نقص ایمنی مرکب مختلف: CVID، نقص در تولید آنتی بادی ها است که در اکثر موارد علت زمینه ای مشخص نیست.
- کمبود IgA انتخابی: ناتوانی در تولید IgA. علت ناشناخته است.
- نقایص ایمنی ذاتی شامل نقص در عملکرد لکوسیتها، کمپلمانها و گیرندههای دخیل در ایمنی ذاتی میشود.
- این بیماریها به لحاظ بالینی، با افزایش استعداد ابتلا به عفونتها، در اوایل زندگی تظاهر مییابند.

نقایص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

کمبودهای ثانویهٔ ایمنی گاهی در مبتلایان به سوءتغذیه، عفونت مزمن، سرطان، بیمارانی که برای درمان بدخیمی تحت شیمی درمانی یا پرتودرمانی قرار می گیرند و یا جهت پیشگیری از رد پیوند یا به منظور درمان بیماریهای خودایمنی داروهای سرکوبگر ایمنی دریافت می کنند، رخ می دهد (جدول -14). ما در اینجا تنها AIDS را مورد بحث قرار خواهیم داد، که شایع ترین و مهم ترین حالت نقص ایمنی ثانویه به شمار می رود.

سندرم کمبود اکتسایی ایمنی (AIDS)

AIDS یک بیماری رتروویروسی ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) است که مشخصهٔ آن سرکوب شدید ایمنی توأم با عفونتهای فرصتطلب، نئوپلاسمهای ثانویه و تظاهرات نورولوژیک میباشد. اگرچه AIDS ابتدا در دهه ۱۹۸۰ شرح داده شد، اما به یکی از خانمانبراندازترین مصیبتهای تاریخ تبدیل شد. تخمین زده می شود که ۳۶ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به ویروس HIV اند گه از این مقدار، ۷۰٪ در آفریقا و ۲۰٪ در اسیا زندگی میکنند. بیش از ۲۵ میلیون مرگ را به HIV/AIDS منتسب کردهاند و حدود ۳-۱ میلیون مرگ سالیانه را برای آن در نظر میگیرند. با اینکه درمانهای ضد رتروویروس مؤثر در حال توسعه است اما در بخشی از جهانها که این درمانها به طور گسترده در دسترس نیست، این ویروس در حال گسترش است و در برخی کشورهای آفریقایی، ۳۰٪ جمعیت به عفونت HIV مبتلااند. على رغم پيشرفت قابل توجه در درمان دارویی ایدز، بهبود کامل، کماکان هدفی دور از دسترس است. این داروها در کنار مزایایی که دارند، سبب افزایش یک نگرانی

ثانويه	ايمنى	نقص	علل	0-14
COLUMN TO SERVICE SERV				

جدول

مكانيسم	ede :
	HIV
کاهش سلولهای CD4+ T و CD4+ T	پر تو تابی و شیمی درمانی برای درمان سرطان
لکوسیتها در مغزاستخوان کاهش تولید لکوسیتها با	درگیری مغزاستخوان به وسیلهٔ سرطانها (متاستازها، لوکمیها)
جایگزین شدن پیشسازها کمبودهای متابولیک، سبب مهار	سوء تغذیه پروتئین ـ کالری
بــلوغ و عــملكرد لكــوسيتها مىشود	
كاهش فاگوسيتوز ميكروبها	برداشتن طحال

می شوند، چرا که اگر احتیاطهای لازم به کار برده نشود، هر چه قدر که افراد بیشتری بتوانند با HIV به زندگی خود ادامه دهند، احتمال انتقال أن نيز بيشتر مي شود.

بار زیاد طبی و اجتماعی AIDS، منجر شده است که انفجاری از تحقیقات صورت پذیرد تا بتوانیم این طاعون مدرن را بفهمیم و چگونگی توانایی شگرف آن در فلج کردن ایمنی میزان را دریابیم. مقالات علمی در زمینه HIV و AIDS بسیار زیاد است. در اینجا ما خلاصهای از اطلاعات در دسترس، در خصوص همه گیرشناسی، بیماریزایی و ویژگیهای بالینی عفونت HIV را أوردهايم.

همهگيرشيناسي

مطالعات همه گیرشناسی در ایالات متحده پنج گروه در خطر را برای ایدز در نظر گرفته است:

- مردان همجنسباز یا دوجنسباز ٔ بزرگترین گروه افراد مبتلا به عفونت را تشکیل می دهند و مسئول ۵۰٪ کل موارد گزارش شده هستند در حدود ۵٪ از این ۵۰٪، معتاد تزریقی هم هستند.
- دگرجنس بازان در میان اعضای سایر گروههای پرخطر مسئول ۲۰٪ مورد عفونت در فاصله زمان سالهای ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۴ بوده است. این گروه بزرکترین گروه مبتلایان جدید افریقا و آسیا را تشکیل می دهد و اغلب موارد جدید در زنان مبتلا شده توسط همبستران مردشان میباشند.
- معتادین به مواد مخدر تزریقی بدون هیچگونه پیشینه از همجنس بازی، بزرگترین گروه بعدی را تشکیل داده و معرف ۲۰٪ از کل بیماران ۹٪ موارد جدید در سال ۲۰۰۹ میباشند.
- هموفیلی ها، خصوصاً آنهایی که از ۱۹۸۵، مقایر بالایی از عصاره فاکتور VIII یا IX دریافت کردند، ۰/۵ درصد کل موارد را تشكيل مي دهند.

- سایر دریافتکنندههای خون کامل یا اجزای خونی (مانند پلاکت و پلاسما) آلوده به HIV، ۱٪ بیماران را تشکیل
- عفونت HIV در نوزادان. نزدیک به ۲٪ موارد AIDS در جمعیت کودکان رخ می دهد. اکثر این موارد به علت انتقال مادر به کودک رخ می دهد (جلوتر توضیح داده می شود). • در حدود ۵٪ موارد، عامل خطر قابل تعیین نیست.

از موارد مطرح شده، قابل استنتاج است که انتقال HIV هنگامی رخ میدهد که تبادلی در خون یا مایعات بدن که حاوی ویروس یا سلولهای آلوده به ویروساند، رخ دهد. سه راه اصلی انتقال عبارتست از تماس جنسی، تلقیح خونی و انتقال مادر به

نوزاد.

- انتقال آمیزشی آشکارا روش غالب آلودگی در سراسر جهان می باشد و مسئول بیش از ۷۵٪ تمام موارد انتقال HIV به شمار می رود. در ایالات متحده، از آنجایی که اکثر مبتلایان مردانی اند که با مرد رابطه جنسی داشته اند، انتقال جنسی عمدتاً در مردان هم جنس باز رخ میدهد. این ویروس در مایع منی، وجود دارد، و از طریق پارگیها یا سائیدگیهای مخاط دهان یا مقعد یا تماس مستقیم با سلولهای يوشاننده مخاط وارد بدن گيرنده مي شود. انتقال ويروس از دو طریق صورت می پذیرد: (۱) تلقیح مستقیم به عروق، خونی از طریق تروما، و (۲) عفونی شدن سلولهای DC یا +CD4 مخاط. حضور همزمان سایر بیماریهای منتقله از راه جنسی که سبب بروز زخمهای تناسلی میشوند، انتقال جنسی ایدز کمک میکنند. گنوره و کلامیدیا نیز عمدتاً از طریق افزایش محتوای سلولهای التهابی (که احتمالاً حامل HIV هستند) در مایع منی، به عنوان عوامل کمکی برای انتقال HIV عمل میکنند. ویروس HIV در سلولهای مهبل و گردن رحم زنان آلوده وجود دارد و همچنین می تواند از زنان به مردان نیز منتقل شود که البته میزان مؤثربودن این انتقال تقریباً ۸ بار کمتر از روش برعكس أن است.
- انتقال خونی HIV. در سه گروه از افراد به خوبی اثبات شده است: معتادین به مواد مخدر تزریقی ، مبتلایان به هموفیلی که عصارهٔ فاکتور VIII یا IX دریافت کردهاند، و کسانی که امروزه در ایالات متحده، انتقال خونی تنها در مصرفکنندگان مواد وریدی رخ میدهد. این انتقال از طریق سرنگ، سوزن یا سایر ابزار آلوده به خون حاوی HIV، که به

طور اشتراکی استفاده شوند رخ می دهد. انتقال HIV از طریق انتقال خون یا فرآورده های خونی از قبیل عصارهٔ لئوفیلیزهٔ فاکتور VIII و XI، عملاً ریشه کن شده است. این ریشه کنی مرهون اقدامات انجام شده در بهداشت عمومی همچون غربالگری خون و پلاسمای اهدایی از نظر آنتی بادی علیه HIV کرایتریای دقیق برای آماده سازی فاکتور VIII و XI و غربالگری دهنده ها بر اساس شرحال فاکتور VIII و XI و غربالگری دهنده ها بر اساس شرحال آنها، می باشد. احتمال خطر بسیار اندکی برای آلوده شدن به افرادی که به تازگی آلوده شدهاند ممکن است سرونگاتیو افرادی که به تازگی آلوده شدهاند ممکن است سرونگاتیو باشند. در حال حاضر این خطر، ۱ مورد در ۲ میلیون واحد خون انتقال یافته است.

انتقال مادر به نوزاد، همانگونه که پیشتر گفته شد، مادر به شیرخوار علت عمدهٔ ایدز کودکان است. مادران آلوده HIV شیرخوار علت عمدهٔ ایدز کودکان است. مادران آلوده (۲) را از سه راه انتقال می دهند: (۱) خلال جفتی در رحم (۳) از در حین وضع حمل از طریق مجرای تولد آلوده؛ و (۳) از طریق خوردن شیر آلوده به HIV. از این میان، انتقال در حین تولد (ایاتتراپارتوم) و بلافاصله پس از زایمان (بریپارتوم)، شایع ترین روشها در ایالات متحده است. میزان انتقال از طریق مادر به نوزاد، در نواحی مختلف جهان از P-V متفاوت است. عوامل افزایش دهندهٔ خطر انتقال عبارتند از: بار ویروسی بالای مادر، تعداد سلول P-V این فید و کوریوآمنیونیت. خوشبختانه با تجویز درمان ضد رتروویروس برای مادران حامله در ایالات متحده، این شیوه رتروویروس برای مادران حامله در ایالات متحده، این شیوه انتقال عملاً ریشه کن شده است اما در مناطقی از جهان که این درمان در دسترس نیست، یکی از روشهای اصلی انتقال باقی مانده است.

نگرانی زیادی در عامهٔ مردم و کارکنان بهداشتی دربارهٔ انتشار آلودگی با HIV در خارج از گروههای پرخطر، وجود دارد. بررسیهای دامنهدار حاکی از آنند که آلودگی به HIV نمی تو اند از طریق تماسهای شخصی سطحی در محیط خانه، محل کار یا مدرسه، انتقال یابد. انتشار توسط نیش حشرات عملاً غیر ممکن است. درخصوص انتقال عفونت HIV به کارکنان مراقبتهای بهداشتی، بهنظر میرسد خطری فوقالعاده کم اما مسلم وجود دارد. تبدیل سرمی بهدنبال آسیب ناشی از فرورفتن اتفاقی سوزن یا قرارگیری پوست آسیبدیده در معرض خون آلوده طی حوادث آزمایشگاهی، به اثبات رسیده است. خطر تبدیل سرمی به دنبال محولاً ۱۳۰۰ درصد است. و با تجویز درمان ضد رتروویروسی، طی ۴۸-۲۲ ساعت بعد، این خطر به میزان قابل ملاحظهای کاهش می یابد. در مقام مقایسه، میزان

تبدیل سرمی پس از قرارگیری اتفاقی در معرض خون آلوده به هپاتیت B حدوداً ۳۰٪ است.

ویژگیهای HIV

HIV، نوعی رتروویروس انسانی غیرتغییرشکل یابنده است که به خانواده لنتیویروسها تعلق دارد. در این گروه ویروس نقص ایمنی گربهای، ویروس نقص ایمنی میمون، ویروس ویسنای گوسفند، ویروس نقص ایمنی گاوی و ویروس آنمی عفونی اسبی قرار دارد.

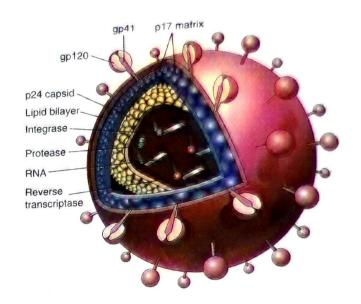
دو نوع HIV که به لحاظ ژنتیکی متفاوت ولی مرتبطاند، از بیماران مبتلا جداسازی شده است. این دو نوع را HIV-1 و HIV-2 مینامند. HIV-1 شایع ترین نوع در ایالات متحده، اروپا، آفریقای مرکزی است، در حالی که LIV-2 سببب بیماری مشابهی در غرب آفریقا و هند می شود. بحث پیش رو اساساً مربوط به HIV-2 است اما به طور عمده، قابل انطباق با HIV-2 می باشد.

HIV colarista

ویریون HIV-۱، همانند اکثر رتروویرسها، کروی بوده و حاوی هسته ای 7 با کدورت الکترونی و مخروطی شکل است که توسط يوشش ليبيدي مشتق از غشاء سلول ميزبان احاطه شده است (شکل ۳۷–۵). هستهٔ این ویروس حاوی: (۱) پروتئین اصلی کیسید p24 (۲) پروتئین نوکلئوکیسید p7/p9 (۳) دو رونوشت از RNA ژنومی، و (۴) سه آنزیم ویروسی (پروتئاز، ترانس کریبتاز معکوس، و اینتگراز) میباشد. پروتئین p24 فراوان ترین آنتیژن ویروس است و آنتیژنی است که در سنجشهای تشخیص عفونت HIV، بهطرز گستردهای استفاده می شود. هسته ویروس به وسیله یک پروتئین ماتریکس موسوم به p17 که در زیر پوشش ویریون قرار دارد، احاطه شده است. دو گلیگوپروتئین ویروسی (gp41 و gp120)، که برای آلوده شدن سلولها به HIV حیاتی هستند، به صورت برجستگیهای پراکندهای بر روی پوشش ویروس قرار دارند. ژنوم RNAی HIV حاوی ژنهای pol ،gag و env است که سه ژن تیپیک رتروویروسها به شمار می روند. محصولات ژنهای gag و pol ابتدا به پروتئینهای پیشساز بزرگی ترجمه میشوند که میبایست به وسیله پروتئاز ویروسی شکسته شوند تا پـروتئینهای بـالغ را بهوجود آورند. علاوه بر این سه ژن رتروویروسی متعارف، HIV حاوی چندین ژن دیگر نیز هست (به این ژنها اسامی سه حرفی

²⁻ seroconversion

¹⁻ transplacental



شعکل ۳۷–۵ ساختار HIV-1. ذره ویسروسی به وسیله یک غشای دولایه لیپیدی برگرفته از سلول میزبان پوشیده شده وگلیکوپروتئینهای ویروسی gp41 و gp120 جابهجا در آن فرو رفتهاند.

داده شده است، نظیر vpr، nef، vif، rev، tat، و vpu) که سنتز و سرهم بندی ذرات عفونت زای ویروس را تنظیم می کنند.

آناليز توالى اسيد نوكلئيك نمونههاي مختلف ويروسي، تنوع قابل ملاحظهای را در بسیاری از قسمتهای ژنوم HIV نشان می دهد. اکثر این تغییرات در نواحی خاصی از توالی های کدکننده گلیکوپروتئینهای پوشش ویروس رخ میدهند. از أنجا که پاسخ ایمنی بر ضد HIV-1 بر ضد پوشش أن صورت می گیرد، چنین تغییریذیری شدیدی در ساختمان آنتیژنی آن، اشکالات زیادی را بر سر راه تولید واکسن این بیماری به وجود می آورد. بر اساس تفاوتهای ژنتیکی، HIV-1 را میتوان به سه زیر گروه تقسیم كرد: M (major) O (outlier) و بر (نه M و نه O) ويروسهاى گروه Mکه شایعترین شکل ویروس در سراسر جهان هستند، به نوبه خود به زیرگروههای دیگری تقسیم میشوند (که اصطلاحاً clades نام دارند) و از A تا K نامگذاری می شوند. توزیع جغرافیایی درستههار با یکدیگر متفاوت است؛ نوع B شایعترین شکل در اروپای غربی و ایالات متحده است و نوع E شایعترین شکل در تایلند می باشد. اخیراً، زیر نوع C، که سریح الانتشار ترین clade در سراسر جهان است، در هند، اتیوپی و آفریقای جنوبی حضور دارد.

نحوه بیماریزایی عفونت HIV و AIDS

با وجود اینکه HIV می تواند بسیاری از بافتها را عفونی کند اما دو هدف اصلی آن سیستم ایمنی و دستگاه عصبی مکزی است.

اثرات عفونت HTV بر هم کدام از این دو دستگاه به طور جداگانه مورد بحث قرار گرفته است.

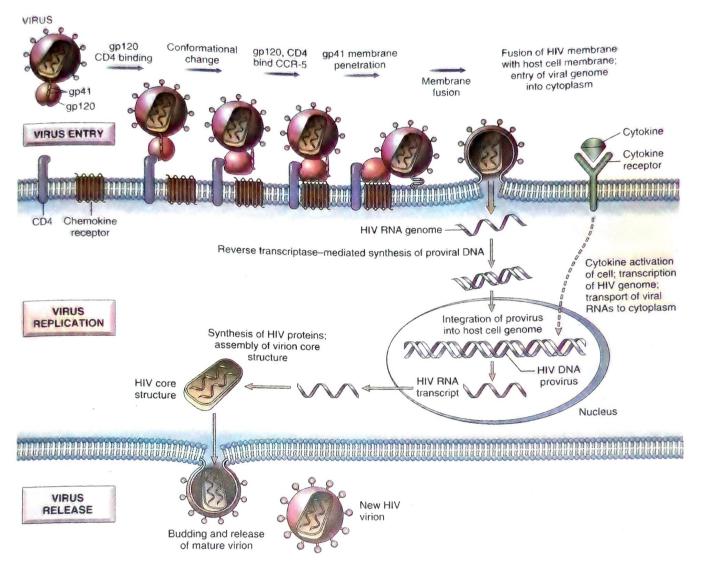
نقص ایمنی شدید که عمد تا ایمنی سلولی را درگیر کرده است، شاه علامت AIDS است. این امر ناشی از عفونت HTV است که سبب کاهش سلولهای T +CD4 و نقص در عملکرد سلولهای T کمک کنده و سایر سلولهای ایمنیای میشود که زنده ماندهاند. در ابتدا به مکانیسمهایی میپردازیم که ویروس با استفاده از آنها وارد سلولهای T و ماکروفاژها میشود و در درون این سلولها همانندسازی میکند. سپس به طور مفصل تری، کنش متقابل HIV و اهداف سلولیاش را بررسی میکنیم.

یرفه زنرگی HIV

چرخه زندگی HIV این است: عفونی کردن سلولها، ادغام پروویروسها در ژنوم سلول میزبان و تولید و آزادسازی ویروسهای عفونتزا (شکل ۳۸–۵). مولکولها و مکانیسمهای هر یک از این مراحل، تا حد زیادی کشف شده است.

عفونی شدن سلولها با HIV

HIV با استفاده از مولکول CD4 به عنوان گیرنده و استفاده از رسپتورهای کموکاینی به عنوان کمک گیرنده، سلولها را عفونی مى كند (شكل ٣٨-٥). اتصال 120 gp ويروس HIV، بـ CD4 برای عفونت الزامی و جزئی از تروپیسم (سوگرایی) ویروس برای سلول های CD4+ T و مونوسیتها/ ماکروفاژهای +CD4 و DC است. اتصال 120gp به CD4 براى ورود به سلول كافي نیست و HIV برای این کار بایستی به مولکولهای سطحی دیگر (کمک گیرنده یا coreceptor) نیز متصل شود. گیرندههای كموكايني، به خصوص CCR5 و CXCR4، اين نقش را ايفا می کنند. ایزولههای HIV را میتوان بر اساس استفاده شان از کمک گیرندهها از هم افتراق داد: سویههای R5 از CCR5 و سویههای X4 از CXCR4 استفاده می کنند، برخی سویهها (R5X4) از هـر دو استفاده مـي کنند و سـوگرايـي دوگانه (dual-tropism) دارند. سویههای R5 ترجیح می دهند که رده مونوسیتها / ماکروفاژها را آلوده کنند و به آنها M- تروییک می گویند، در حالی که سویههای X4 بهطور ترجیحی، سلولهای T را ألوده مىكنند و به أنها T _ تروييك مى گويند؛ البته اين تقسیمبندی مطلق نیست. یلیمورفیسم ژن کدکننده CCR5 با میزان استعداد به عفونت HIV هم بستگی دارد. حدود ۱٪ از آمریکاییهای سفیدپوست، دو کپی جهشیافته ژن CCR5 را به ارث می برند و به R5 HIV مقاوم اند. حدود ۲۰٪ افراد از لحاظ أللهاي محافظت كننده CCR5، هـ تروزيگوت اند، اين افراد مصون از ایدز نیستند اما شروع بیماری، پس از عفونت، در این



شمكل ۳۸-۵ چرخه زندگی HIV، از ورود ویروس تا تولید ویریونهای عفونتزا.

افراد با تأخیر همراه است. هموگوزیگوتهای مذکور در جمعیت آفریقایی و شرق آسیا نادرند.

کنش متقابل بین گلیکوپروتئینهای HIV و گیرندههای آنها بر سطح سلول روشن شده است. پوشش HIV، دو گلیکوپروتئین دارد که بین این دو ارتباط غیر کووالانسی وجود دارد، این دو گلیکوپروتئین gp41 (که سطحی است) و gp41 (که خلال غشایی است). قدم اولیه در عفونی کردن، اتصال gp120 به غشایی است که سبب تغییرات در ساختار ظاهری gp120 میشود. این تغییر ساختار 120 ناحیه شناسایی جدیدی در gp120 میابد در gp120 ناحیه شناسایی جدیدی در Gp120 ایجاد میکند که قادر به اتصال به CCR5 یا CXCR4 است. اتصال به کمک گیرندهها سبب القای تغییراتی در ساختار ظاهری gp41 میشود و این تغییر، ناحیهای هیدروفیل را در نوک gp41 ایجاد میکند که پیتید اتصالی نام دارد. این پیتید وارد غشای ایجاد میکند که پیتید اتصالی نام دارد. این پیتید وارد غشای

سلولهای هدف می شود و الحاق ویروس و سلول میزبان را باعث می شود. پس از الحاق، هسته ویروس که حاوی ژنوم HIV است، وارد سیتوپلاسم سلول می شود.

همانندسازي ويروس

پس از ورود، ژنوم RNAای ویروس تحت رونویسی معکوس قـرار مـیگیرد و DNA دورشـتهای مکـمل، سـنتز مـیشود DNA؛ CDNA) (شکـل ۳۸–۵). در سـلول T خاموش، ممکن است CDNAی، به شکل اپیزودی خطی، خاموش، ممکن است AT در حال تـقسیم، در سیتوپلاسم باقی بماند و در سلولهای T در حال تـقسیم، حDNA حلقوی میشود و پس از ورود به هسته در ژنوم میزبان ادغـام مـیشود. ممکن است پس از ادغـام، پیش ویـروس (پروویروس) برای ماهها تا سالها خاموش بماند (فرم نهفته). از

طرف دیگر DNA پیش ویروسی می تواند رونویسی شود و متعاقب آن پروتئینهای مورد نیاز برای تشکیل پارتیکلهای ویروسی بیان شود. HIV می تواند سلولهای T فعال شده و خاطره را آلوده کند اما بر سلولهای T بکر (در حال استراحت) اثر ندارند.

کامل شدن جرخه زندگی ویروسی در حالت نهفته، تنها پس از فعال شدن سلول انجام می شود و در مورد اغلب سلولهای +CD4 فعال شدن فعال شدن فعال شدن ویروس به معنای مرگ سلول است. فعال شدن سلولهای T با آنتی ژنها یا سیتوکاینها سبب تنظیم افزایشی فاکتورهای رونویسی می شود از جمله NF-κB .NF-κB تحت اثر این تنظیم افزایشی از سیتوزول به سمت هسته حرکت می کند و در آنجا به توالیهای تنظیمی چندین ژن اتصال می یابد، از جمله ژنهای سیتوکاینها و سایر واسطههای التهابی؛ در نتیجه این اتصال، رونویسی از ژنهای مذکور تقویت می شود.

توالیهای انتهاهایی تکرارشوندهٔ طولانی ژنوم HIV، حاوی نواحی اتصال به NF-kB میباشد، درنتیجه، اتصال فاکتورهای رونویسی، سبب فعال شدن بیان ژن ویروسی می شود. یک سلول +CD4 که به صورت نهفته آلوده است را تصور کنید. در صورت مواجههٔ این سلول با آنتیژن محیطی، تحت القای NF-κB، رونویسی از DNA پروویروسی HIV، فعال میشود و در نهایت به تولید ویرونها و مرگ سلولی منتج می شود. به علاوه TNF و سایر سیتوکاینهایی که توسط ماکروفاژهای فعال شده تولید می شوند نیز، سبب تحریک فعالیت NF-kB، و متعاقباً، توليد RNAى HIV مى شوند. اين پروسهٔ «فعال شدن» ممکن است نتیجهٔ تحریک آنتی ژنیک HIV یا سایر میکروارگانیسمها باشد. افراد HIV مثبت، در معرض خطر افزایش یافتهٔ عفونتهای راجعه قرار دارند، که این امر، باعث فعاليت افزايش يافته لنفوسيتها و توليد سيتوكاينهاى پیش التهابی می شود و این چرخهٔ تحریک تولید بیشتر HIV، از بین رفتن بیشتر سلولهای CD4+ T و عفونتهای بیشتر، تکرار می شود. بنابراین، می توان فهمید که عفونت HIV چگونه یک چرخهٔ معیوب ایجاد کرده، و در نهایت منجر به تخریب شديد سيستم ايمني مي شود.

مگانیسم های از بین بر نرهٔ سلول T، رر عفونت HIV از بین رفتن سلولهای T، در حمدتاً ناشی از اثرات سیتوپاتیک سیستم ویروس در حال تکثیر است. در افراد آلوده، روزانه حدود سیستم ویروس در حال تکثیر است. در افراد آلوده، روزانه حدود بارتیکل ویروسی جدید تولید و T-۱ بیلیون سلول +۱۰۰ بیلیون سلول های T +CD4 ممکن است به نقص شدید ایمنی منتج شود. سیستم ایمنی می تواند سلولهای نقص شدید ایمنی منتج شود. سیستم ایمنی می تواند سلولهای CD4+ T

مرگهای سلول T، بر تعداد جایگزین شده پیشی میگیرد. علاوه بر کشتن سلولها بهطور مستقیم توسط ویروس (از طریق جوانه زدن پارتیکل و اینجاد نقص در سنتز پروتئینهای سلول میزبان)، مکانیسمهای دیگری نیز وجود دارد که سبب مرگ یا نقص سلولهای T میشود:

- در پاسخ به HIV یا عفونتهای رایج در افراد مبتلا به ایدز،
 فعال شدن مزمن سلولهای غیرعفونی اتفاق می افتد و به
 آپوپتوز این سلولها منجر می شود.
- عفونت HIV در ارگانهای لنفی (طحال، غدد لنفاوی، لوزهها)، منجر به تخریب پیشروندهٔ داربست این ارگانها و ازبین رفتن سلولهای بافتهای لنفاوی، میشود.
- اتصال سلولهای آلوده و غیرآلوده، سلولهای سنمیشیا (سلولهای غولآسا) به وجود میآورد. این اتصال از طریق تعامل مولکولهای 420 سلولهای غیرآلوده و 120 سلولهای آلوده اتفاق میافتد. سلولهای اتصالی، معمولاً ظرف چند ساعت میمیرند.
- و نقصهای کیفی در عملکرد سلولهای T، حتی در افراد آلوده به HIV که بیعلامتند، نقصهایی در عملکرد سلولهای T دیده میشود، از جمله: کاهش تکثیر سلولهای T تحت القای آنتیژن، کاهش پاسخهای T_{H^1} ، نقص در پیامرسانی درونسلولی و T_{H^2} ، نقص در پیامرسانی درونسلولی و T_{H^2} ، نقص شدید ایمنی سلولی منجر کاهش پاسخدهی T_{H^1} ، به نقص شدید ایمنی سلولی منجر میشود. همچنین در اوایل سیر بیماری، کاهش سلولهای خاطره نیز اتفاق میافتد.

عفونت نهفته یا عفونت مـزمن و کـم سـلولهای T، یکی از ویژگیهای مهم عـفونت HIV است. ادغام پیش ویروس، بـدون اینکه به بیان ژن ویروس منجر شود (عفونت نهفته)، می تواند ماهها و سالها باقی بماند. حتی در صورت درمـان قـوی ضـد ویروسی، که به لحاظ عملی خـون را از لحـاظ ویـروس HIV (هم T و هم استریل می کند، عفونت نهفته سلولهای +CD4 (هم T و هم ماکروفاژ) گرههای لنفاوی، از بین نمیرود. بـر اسـاس بـرخـی برآوردهها، در این حالت در حدود $+\Delta$ سلولهای T در گرههای لنفاوی دچار عفونت نهفته هستند. از آنـجایی کـه اغـلب ایـن سلولهای T در کـرهها تا سلولهای دچار عفونت نهفته، سلولهای دارای عفونت نهفته، سالها طول عمر دارند، بنابراین سلولهای دارای عفونت نهفته، به صورت مخزن پایدار ویروس عمل می کنند.

عفونت HIV در سلولهایی غیر از سلولهای T افزون بر سلولهای T، عفونت ماکروفاژها و DCها نیز در بیماریزایی HIV نقش مهمی ایفا میکنند. ما کروفاژهای که در بافتها یافت می شوند، عفونی اند ودر برخی بافتها نظیر ریدها و مغز، ۵۰-۱۰/ ما کروفاژها آلودهاند. تقسیم سلولی، برای فرآیند و مغز، ۵۰-۱۰/ ما کروفاژها آلودهاند. تقسیم سلولی، برای فرآیند ورود به هسته و همانندسازی اغلب رتروویروسها الزامی است، با این حال ۱-HIV می تواند در ما کروفاژهایی ممکن است حاوی حال تقسیم تکثیر شود و چنین ما کروفاژهایی ممکن است حاوی مقادیر بالایی از پارتیکلهای ویروس باشند. حتی با وجود امکان همانندسازی ویروس در ما کروفاژ، بر خلاف سلولهای ۲ همانندسازی ویروس در ما کروفاژها تقریباً دچار سیتوپاتی نمی شوند. بنابراین ما کروفاژها می توانند مخزنی برای عفونت باشند و در بنابراین ما کروفاژها می توانند مخزنی برای عفونت باشند و در کاهش یافته است، این ما کروفاژها، محلی مهم برای همانندسازی ویروس باشند.

سلولهای دندریتیک. DCهای مخاطی می توانند توسط ویروس عفونی شوند و این ویروس را به گرههای لنفاوی منتقل کنند و در آنجا این ویروس به سلولهای T +CD4 انتقال می یابد. DCهای فولیکولار در مراکز زایای گرههای لنفاوی نیز، مخزنی بالقوه برای HIVاند. با وجود اینکه برخی DCهای فولیکولار به عفونت HIV مستعدند، اغلب پارتیکلهای ویروسی، بر سطح زواید این سلولها یافت می شود.

عملکرد سلول B در عفونت HIV سلولهای B توسط HIV عفونی نمی شوند اما ناهنجاریهای شدیدی را در جریان این بیماری از خود نشان می دهند. به طرز متناقض، علی رغم فعال شدن خودبه خودی سلولهای B و هیپرگاما گلوبولینمی، سلولهای B در بالا بردن آنتی بادی های علیه آنتی ژنهای تازهوارد، ناتوانند. این نقص در پاسخ آنتی بادی می تواند به علت فقدان کمک کافی سلولهای B و همچنین نقایص ایجاد شده در سلولهای B، در جریان این بیماری باشد.

نموه بیماریزایی درگیری سیستم اعصاب مرکزی

همچون سیستم لنفاوی، سیستم عصبی هم، هدفی برای عفونت HIV است. ماکروفاژها و میکروگلیاها (سلولهایی در CNS که به رده ماکروفاژ تعلق دارند)، سلولهای اصلی هدف عفونت HIV در CNSاند. این باور وجود دارد که HIV توسط مونوسیتهای آلوده به مغز برده می شود. در پشتیبانی از این ایده، تقریباً تمام HIVهای جدا شده از مغز، منحصراً M تروپیکاند. با این حال، مکانیسم آسیبزدن HIV به مغز روشن نیست. از آنجایی که نــورونها بـا HIV آلوده نـمی شوند و وسـعت تـغییرات نــوروپاتولوژیک اغلب کمتر از علایم با لینی است، اغلب پزشکان نوروپاتولوژیک اغلب کمتر از علایم با لینی است، اغلب پزشکان

بر این باورند که نقایص عصبی حاصله، ناشی از محصولات ویروسی و فاکتورهای محلولی است که توسط میکروگلیاهای آلوده تولید میشود؛ موادی نظیر: INF ،IL-1 و IL-6.

خلاصه

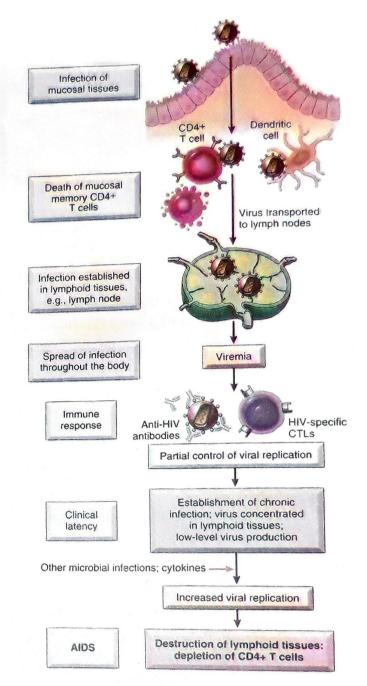
چرخه زندگی HIV و بیماریزایی ایدز

- ورود وبروس به سلولها: نیازمند CD4 و گستردهها کمکی است که مخصوص کموکاینها میباشند. عملکرد این گیرندهها نیازمند gp120 و هم جوشی با پروتئین gp41 ویروس است. اهداف سلولی اصلی سلولهای T یاریگر CD4، ماکروفاژها و DCها هستند.
- تکثیر ویروسی: ژنوم پروویروس به DNA سلول میزان وارد می شود. بیان ژن ویروسی توسط محرک سیلولهای آلوده شده صورت می گیرد (نظیر میکروبهای عفونی و سیتوکینهای تولید شده در حین پاسخهای ایمنی طبیعی).
- پیشرفت عفونت: شامل عفونت حاد سلولهای T مخاطی و DCها، ویرمی به همراه انتشار ویروس، عفونت نهفته سلولی در بافت لنفوئید و تداوم تکثیر ویروسی و از دست رفتن پیشرونده سلولهای T + CD4 داشت.
 - مکانیسمهای نقص ایمنی:
- فقدان سلولهای T +CD4: مرگ سلولی در حین تکثیر ویروس و جوانه زدن آن (مشابه سایر عـفونتهای سـیتوپاتیک)؛ آپـوپتوز در نـتیجه تحریک مزمن، کاهش تولید تیموس و نقایص عملکردی
 - نقص عملکرد ما کروفاژ و DC
 - تخریب ساختار بافتهای لنفاوی (دیررس)

تاریخچه و دورهٔ طبیعی عفونت HIV

بیماری HIV با یک عفونت حاد آغاز می شود که به طور نسبی توسط سیستم ایمنی میزان کنترل می شود، سپس این بیماری، به شکل عفونت بافتهای لنفاوی محیطی، به طور مزمن پیشرفت می کند (شکلهای ۳۹ – ۵ و ۴۰ – ۵).

 فاز حاد، بهطور معمول ویروس از طریق سطوح مخاطی وارد بدن میشود و مشخصه عفونت حاد (زودرس) این ویروس، عفونی شدن سلولهای CD4+ T (که CCR5 را بروز میدهند) بافتهای لنفوئید مخاطی و مرگ بسیاری از آنهاست. از



شیکل $PP-\Delta$ نحوه بیماری زایی عفونت PT عفونت اولیه، در بافتهای مخاطی اتفاق می افتاد و سبب درگیری سلولهای دندریتیک و سلولهای PT PT می شود و بعد به گرههای لنفاوی منتشر می شود. پاسخهای ایمنی میزبان، ویرمی را کنترل می کند، سپس بیمار وارد فاز نهفتگی بالینی می شود. طی این فاز، تکثیر ویروس در سلولهای PT و ما کروفاژها ادامه می یابد ولی مهار ایمنی نسبی ای هم وجود دارد (نشان د اده نشده است). تخریب تدریجی سلولهای PT PT ادامه می یابد و در نهایت، تعداد سلولهای PT PT کاهش می یابد و بیمار به علائم بالینی یک PT PT میار د چار می شود. PT نفوسیت PT بالینی یک PT PT نفوسیت PT نفوسیت PT بالینی یک PT

آنجایی که بافتهای مخاطی، بزگترین مخزن سلولهای T بدن هستند و همچنین، این بافتها محل اقامت اصلی سلولهای T خاطرهاند، نتیجه مرگ سلولهای T در این نواحی، کاهش قابل ملاحظه لنفوسیتهای بدن است. در این مرحله، سلولهای عفونی کمی در خون و سایر بافتها قابل تشحیص اند.

متعاقب عفونت مخاطی، انتشار ویروس و گستررش پاسخ ایمنی میزبان اتفاق میافتد. CDهای که در اپی تلیوم نواحی ورود ویروس قرار دارند، ویروس را میگیرند و به گرههای لنفاوی مهاجرت میکنند. در بافتهای لنفاوی، HIV را از طریق تماس مستقیم سلول به سلول، سلولهای +CD منتقل میکنند. طی چندین روز بعد از مواجهه اول با ویروس، تکثیر ویروس در گرههای لنفاوی قابل تشخیص است. این تکثیر موجب ایجاد ویرمی شود، بدین معنا که تعداد بالایی از پارتیکلهای HIV در خون بیمار وجود دارد. این ویروس در سراسر بدن پخش می شود و سلولهای، T کمککننده، ماکروفاژها و DCها را در بافتهای لنفاوی آلوده میکنند.

طی ۶-۳ هفته بعد از عفونت اولیه، ۹-۴% افرد عفونی شده، دچار سندرم HV حاد می شوند. این سندرم به علت گسترش اولیه ویروس و پاسخ ایمنی میزبان ایجاد می شود. این فاز از بیماری موجب ایجاد نوعی ناخوشی حاد خودمحدودشونده و یک سری علایم غیر اختصاصی می شود، علایمی از قبیل درد گلو، درد عضلانی، تب، کاهش وزن و خستگی، که مجموعاً شبیه سرماخوردگی است. راش، لنفاوی نوپاتی، اسهال و استفراغ نیز ممکن است رخ دهد. این سندرم به طور معمول، ظرف ۴-۲ هفته به صورت خود به خودی به بود می یابد.

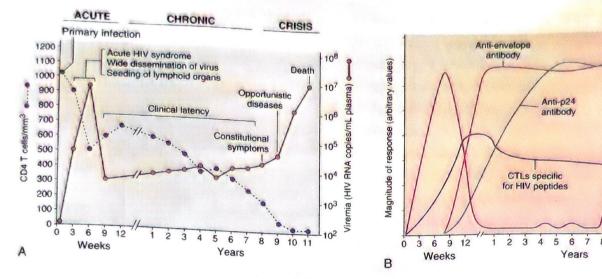
همچنان که عفونت گسترش مییابد، پاسخهای ایمنی هومورال و سلولی ضد ویروس در افراد افزایش مییابد. شاهد این پاسخها تبدیل سرمی است که بهطور معمول طی ۳-۷ هفته پس از مواجهه رخ میدهد. شاهد دیگر، ظهور سلولهای T سیتوتوکسیک +CD8 است که علیه ویروس اختصاصی شدهاند. حول وحوش زمانی که تیتر ویروس شروع به افت میکند، سلولهای T+CD8ای که علیه ویروس اختصاصی شدهاند. این پاسخهای ایمنی، عفونت و ویروس اختصاصی شدهاند. این پاسخهای ایمنی، عفونت و تکثیر ویروس را کنترل میکند؛ شاهد این کنترل، افت ویروس در حدود ۱۲ هفته پس از مواجهه اولیه است، اگر ویروس در حدود ۱۲ هفته پس از مواجهه اولیه است، اگر چه این ویرمی کماکان شناسایی باقی میماند.

فاز مزمن. در فاز مزمن بیماری که در ادامه میآید طحال و
 گـرههای لنفاوی، مکانهای اصلی تکثیر HIV و تخریب

particles

in plasma

9 10 11



شعکل ۴۰ کرخه بالینی عفونت HIV. (A) سیر بالینی. دوره ابتدایی پس از عفونت اولیه با انتشار ویروس، ایجاد پاسخ ایمنی نسبت به HIV اغلب یک سندرم ویروس حاد مشخص می شود. در طول دوران نهفتگی بالینی، همانندسازی ویروس ادامه می یابد و شمارش سلول T +CD4 به تدریج افت می کند تا به حد بحرانی برسد که خطر بیماری های مرتبط با AIDS به حداکثر می رسد. (B) پاسخ ایمنی به عفونت HIV. پاسخ لنفوسیت تا سیتو توکسیک (CIL) به HIV تا ۳ هفته پس از عفونت اولیه قابل تشخیص است و پس از ۹ تا ۱۲ هفته به اوج خود می رسد. طی این زمان گسترش قابل توجه کلون های اختصاص ویروس سلول T +CD4 رخ می هد و پس از ۱۲-۱۰ هفته بیمار اختصاصی HIV می شوند. پاسخ ایمنی هومورال به HIV پس از حدوداً ۱۲ هفته به اوج می رسد.

سلولیاند. در خلال این فاز، تظاهرات بالینی عفونت دا از اندک است یا وجود ندارد. به همین سبب، به این فاز از بیماری دوره نهفتگی بالینی میگویند. اگر چه سلولهای T بیماری در خون محیطی، حاوی ویروساند اما تخریب سلولهای T +CD4 در بافتهای لنفاوی (که تا ۱۰٪ آنها عفونی شدهاند) ادامه می یابد و تعداد سلولهای CD4+ T بخوس، به طرز ثابتی کاهش می یابد و نهایتاً، طی یک بازه چندین ساله، چرخه پیوستهای از عفونتزایی ویروس، مرگ سلول T و عفونتزایی جدید ویروس و سبب کاهش مرگ سلول T و عفونتزایی جدید ویروس و سبب کاهش ثابت و پیشروندهای در تعداد سلولهای T +CD4 واقع در بافتهای لنفاوی و گردش خون می شود.

AIDS فاز پایانی بیماری، پیشرفت به سمت AIDS است. مشخصه AIDS، شکست در ایـمنی مـیزبان، افزایش مشخصه AIDS، شکست در ایـمنی مـیزبان، افزایش چشمگیر ویروس در پلاسما و بیماری بالینی تبهدیدکننده حیات است. معمولاً بیمار با تب طول کشیده (بیشتر از ۱ ماه)، خستگی، کاهش وزن و اسهال مراجعه می کند. پس از یک بازه زمانی متغیر، عفونتهای فرصتطلب شدید، یک بازه زمانی متغیر، عفونتهای فرصتطلب شدید، نئوپلاسمهای ثانویه یا بیماری بالینی نورولوژیک (که ذیل سرفصل بیماریهای نشان دهنده AIDS یا ناخوشیهای تعریف کنندهٔ ایدز، طبقه بندی می شوند و در ادامه توضیح تعریف کنندهٔ ایدز، طبقه بندی می شوند و در ادامه توضیح

داده می شوند) ظهور پیدا می کنند و در این مرحله گفته می شود که بیمار، AIDS پیشرفته دارد.

شدت ویرمی که از طریق سطح RNAی ۱-HIV در خون، اندازه گیری می شود، مارکر مفیدی برای میزان پیشرفت بیماری الدازه گیری می شود، مارکر مفیدی برای میزان پیشرفت بیماری المالا است و در صدیریت بیماری افراد آلوده ایدز، به ابزاری ارزشمند است. میزان بار ویروس الله در انتهای فاز حاد وجود دارد نشان دهنده تعادل حاصل شده بین ویروس و پاسخ میزبان است و در یک بیمار مشخص، می تواند تا چندین سال نسبتاً ثابت باشد. میزان ویرمی در مرحله ثبات را نقطه تعادل ویروس می نامند. نقطه تعادل ویروس، پیش بینی کننده خوبی برای سرعت کاهش سلولهای T +CD4 و پیشرفت بیماری است. از آنجایی که از دست رفتن مهار ایمنی بیماری با کاهش تعداد

در غیاب درمان، اکثر بیماران دارای عفونت HIV، بعد از فاز

CD4+	گروهبندی براساس سلولهای CD4+ T		
Υ··> cells/μL	Y++-F99cells/µL	1 Δ·•≤ cells/μL	- گروهبندی بالینی
A3	A2	Al	A. بيعلامت: HIV حاد (اوليه) يا لنفادنوپاتي جنراليزهٔ پايدار
В3	B2	B1	B. علامتدار: نه A و نه C
			 شرایط بیانگر ایدز: بیماری عمومی، بیماری عصبی یا نئوپلاسم

مزمن که ۷-۱۰ سال طول میکشد، به سمت AIDS پیشرفت می کنند؛ اگر چه استثناهایی هم وجود دارد. در بیمارانی که نوع بیماری آنها به سرعت پیشرونده است، فاز مزمن به ۳-۲ سال یس از عفونت اولیه، خلاصه شود. ۱۵-۵٪ از کسانی که عفونت HIV دارند، بیماری شان از نوع فاقد پیشرفت در در ازمدت است. فرم فاقد پیشرفت در درازمدت به بیمارانی اتلاق میشود که على رغم عدم درمان عفونت HIV-1، بيمارىشان براى مدت ١٠ سال و بیش تر بی علامت باقی مانده است و همچنین در خلال این مدت شمارش سلولهای CD4+ T أنها ثابت و سطوح ویرمی خون، پایین گزارش شده است (معمولاً ۵۰۰ کیی در mL). لازم به ذکر است که در حدود ۱ / کسانی که دچار عفونت شدهاند، سطح ويروس پلاسما غير قابل تشخيص است (۵۰ تا ۷۰ کیی در mL)، به این افراد کنتر لکننده های برتر می گویند. در راستای تلاش برای شناسایی عوامل ویروس و انسانی مؤثر در مسیر پیشرفت بیماری، افرادی که کنترلکنندههای برتر هستند، مورد توجه ویژه قرار گرفتهاند، چرا که مسیر بیماری آنها غیر معمول است. مطالعاتی که تاکنون انجام شده است نشان میدهد که این افراد از لحاظ متغیرهای مؤثر بر مسیر بیماری، گروه هتروژنی را تشکیل میدهند. در تحقیقاتی که ویروسهای جدا شده از این بیماران مورد بررسی قرار گرفت، در اکثر موارد، هیچ ناهنجاری کیفیای در این ویروسها یافت نشداین امر نشان می دهد که این مسیر غیرمعمول بیماری، به علت آلوده شدن به نوع "ضعیف" این ویروس نیست. از طرفی، در تمام موارد بررسی شده، شواهدی از نوعی پاسخ ایمنی ضد HIVی قوی یافت مى شود اما نوع ايمنى مرتبط با اين پاسخ ايمنى، كاملاً مشخص نیست. در برخی افراد سطوح بالایی از پاسخهای سلول T +CD8 و +CD4 دیده می شود و این پاسخ در خلال دوره عفونت، بالا با مى ماند و به نظر مى رسد كه به ارث بردن أللهاى خاصی از HLA، با مقاومت در برابر پیشرفت بیماری ارتباط داشته باشد و احتمالاً این اللها به فرد، امکان بالا بردن پاسخهای ضد ویروس سلولها T را می دهد.

همه HIV به شکل DNA پیش ویروسی بوده و هیچ

سلولی به صورت مولد آلوده نشده باشد، است. درمان چند دارویی ضدرتر و ویروسها مانع پیشرفت بیماری و شیوع عفونتهای فرصت طلب و سایر عوارض می شود. با این حال درمانهای موجود قادر به تخریب همه ویروسها نمی باشند و در صورت توقف درمان، بیماری عود می کند. هنوز گسترش سوشهای ویروس مقاوم به دارو به اثبات نرسیده است.

ویژگیهای بالینی AIDS

در اینجا تظاهرات بالینی مرحله نهایی را، که به طور شایع ایدز نامیده می شود، به طور خلاصه بیان خواهیم کرد.

در ایالات متحده یک بیمار بزرگسال تیپیک مبتلا به ایدز با تب، کاهش وزن، اسهال، لنفادنوپاتی فراگیر، عفونتهای متعدد فرصت طلب، بیماری نورولوژیک و در بسیاری از موارد نئوپلاسمهای ثانویه مراجعه مینماید.

عفونت های فرست طلب

عفونتهای فرصتطلب مسئول مرگهای بیماران مبتلا به ایدز درمان نشده هستند. بسیاری از این عفونتها، حاصل فعال شدن عفونتهای نهفته است. این عفونتها که در حضور سیستم ایمنی سالم و قوی کنترل شده باقی میمانند اما ریشه کن نمی شوند، چرا که برای همزیستی با میزبانهایشان تکامل یافتهاند. میزان واقعی این عفونتها در نقاط مختلف جهان متفاوت است و با ظهور "درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال" (به آن ART یا ART یافتهاند. درمان TART یافتهاند. درمان مختلف چرخه زندگی HIX ترکیبی از ۳ تا ۴ داروی بلاککننده مراحل مختلف چرخه زندگی HIX است.

• حدود ۳۰–۱۵٪ کسانی که عفونت درمان نشده HIVدارند، دچار پنومونیای می شوند که عامل آن پنوموسیستیس ژبروسی است. قبل از ظهور HAART، ۲۰٪ بیماران مبتلا با این تابلو به پزشک مراجعه می کردند اما به علت کاربرد

¹⁻ rapid progressor 2- longterm-nonprogressors

³⁻ elite controllers

HAART بروز این عفونت کاهش یافته است.

شایع ترین عفونت قارچی در بیماران مبتلا به ایدز،
 کاندیدیاز است. کاندیدیاز دهانی نشانهای از عدم جبران
 ایمونولوژیک در این افراد است و اغلب علامت گذر بیمار به
 سمت AIDS می باشد و معمولاً هنگامی که بیمار از کاتتر
 ثابت استفاده می کند یا دچار نوتروپنی القا شده با دارو
 می شود، رخ می دهد.

• سیتومگالوویروس (CMV) می تواند بیماری منتشر ایجاد کند اما بیشتر چشم و مجرای گوارشی را درگیر میکند. پیش از پیدایش HAART، کوریورتینیت در ۲۰٪ بیماران رخ مى داد اما امروز كاهش يافته است. رتينيت ناشى از CMV تقریباً منحصراً در بیمارانی رخ میدهد که شمارش سلول T +CD4 أنها زير ۵۰ عدد در ميكروليتر باشد. عفونت مجراي گوارشی با CMV، در ۱۰-۵٪ بیماران رخ می دهد و به صورت ازوفاژیت و کولیت تظاهر می یابد. کولیت ناشی از CMV، زخمهای متعدد مخاطی ایجاد میکند. در انتهای دوره بیماری در شرایط سرکوب ایمنی شدید، عفونت منتشر باكتريايي با مايكوباكتريوم غيرسلي (آتيپيك) ـ عمدتاً مایکوباکتریوم آویوم درونسلولی _ نیز رخ میدهد. همزمان با اپیدمی ایدز، میزان بروز سل نیز افزایش یافته است. یک سوم مرگهای ناشی از ایدز در جهان، به علت سل است اما در ایالات متحده عارضهای ناشایع به شمار میرود. موراد سل مى تواند اوليه باشد يا در نتيجه فعال شدن مجدد عفونت نهفته به وجود بیاید. عفونت سل در بیماران اَلوده به [HIV همچون بیماران دیگر] می تواند محدود به ریهها باشد یا ارگانهای دیگر را هم درگیر کند. گزارشها نشان می دهد که مایکوباکتریومهای جدا شده از بیماران که به داروهای ضد مایکوباکتریایی مقاومند، در حال افزایش است که این امر نگرانیهایی ایجاد میکند.

کرپتوکوکوسیس در حدود ۱۰٪ بیماران AIDS رخ می دهد. همانند سایر موارد سرکوب ایمنی، شایع ترین تظاهر کرپپتوکوکوسیس، مننژیت است. یکی دیگر از عواملی که بهطور نسبتاً شایع به CNS افراد مبتلا به ایدز هجوم می برد، توکسوپلاسما گوندی است باعث ایجاد انسفالیت شده و مسئول ۵۰٪ ضایعات CNS در این بیماران است.

وبروس *JC* که نوعی پاپوا ویـروس است، یکی دیگـر از وبروس است، یکی دیگـر از عوامل مهم عفونت CNS در بیماران مبتلا به HIV است. این ویروس "لوکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده" ایـجاد میکند (فصل ۲۳). تظاهر عفونت ویروس هرپس سیمپلکس، زخمهای مخاطی است که دهان، مری، آلت تناسلی و ناحیه اطراف مقعد را درگیر میکند. اسهال پایدار که در افراد درمان

نشده مبتلا به ایدز شایع است، اغلب به علت عفونت باکتریها و آغازیهای رودهای ایجاد میشود.

تومورها

میزان بروز برخی تومورها، به خصوص سارکوم کاپوزی، سلول B. سرطان سرویکس (در خانمها) و سرطان مقعد (در آقایان)، در مبتلایان به ایدز بالاست. غالباً به این تومورها، بدخیمیهای تعریف کننده ایدز اطلاق می شود. تخمین زده می شود که ۴۰–۲۵٪ افراد دارای عفونت HIV درمان نشده، عاقبت به نوعی بدخیمی دچار میشوند. بسیاری از این تـومورها، تـوسط DNA ویروسهای انکوژن از جمله ویروس هرپس کاپوزی (سارکوم کاپوزی)، EBV (لنفوم سلول B) و پاپیلوما ویروس انسانی (کارسینوم سرویکس و مقعد) ایجاد می شوند. ویروسهای مذکور، در افراد سالم که سیستم ایمنی کارآمد دارند، به صورت نهفته باقی میمانند. میزان خطر بدخیمی بالا در بیماران مبتلا به AIDS عمدتاً به علت عدم توانایی مهار ویروسهای فعال شده و ایمنی سلولی تضعیف شده ای است که توانایی مقابله با سلولهای آلوده به ویروسی که در حال بدخیم شدن هستند را ندارد. با پیشرفت درمان HIV بیماران رفتهرفته نقص ایمنی پیدا میکنند و میزان بروز بسیاری از این بدخیمیها، خصوصاً سارکوم کاپوزی، کاهش پیدا کرده است. با این حال، افراد آلوده به HIV نسبت به سرطانهایی که در جمعیت عمومی وجود دارد، همچون سرطان ریه، پوست و برخی فرمهای لنفوم، مستعدتر هستند.

سارکوم کاپوزی. سارکوم کاپوزی، نوعی تومور عروق است که در ایالات متحده نادر است و به عنوان یکی از بدخیمیهای تعریفکنندهٔ ایدز به شمار میرود. ریختشناسی سارکوم کاپوزی و میزان رخداد آن در افراد غیر آلوده به HIV، در فصل ۱۰ شرح داده شده است. در ابتدای اپیدمی AID2، تا ۳۰٪ مردان همجنسگرا یا دگرجنسگرای مبتلا به HIV، سارکوم کاپوزی (KS) داشتند اما طی سالهای اخیر با استفاده از HAART، کاهش چشمگیری در میزان بروز آن رخ داده است. اما در مناطق زیر صحرای آفریقا که عفونت HIV هم زیاد و هم غالباً درمان نشده است، KS یکی از شایعترین تومورها است.

مشخصه ضایعات KS، تکثیر سلولهای دوکی شکلی است که هم مارکرهای سلولهای اندوتلیال را بروز میدهند (عروقی و لنفی) و هم مارکرهای عضله صاف را. همچنین ضایعات KS، محتوی ارتشاح سلولهای التهابی مزمن هستند.

شواهد کاملی در دسترس است که عامل KS، ویروس هریس Λ است که نام دیگر آن، ویروس هریس انسانی Λ

(HHV8) مى باشد، اينكه دقيقاً چگونه عفونت KSHV، منجر به ایجاد KS می شود، هنوز نامشخص است. همچون سایر هرپس ویروسها، KSHV نیز عفونت نهفته ایجاد می کند و در خلال این عفونت نهفته، با تولید پروتئینهایی با نقشهای با القوه، سبب تحریک تکثیر سلولهای دوکی شکل و جلوگیری از آپوپتوز می شود. از جمله این موارد تولیدی، می توان به نوعی هومولوگ ویروس سیکلین D تنظیمکنندهٔ چرخهٔ سلول (نوعی انکوژن) و چندین مهارکننده p53 (p53 نوعی کلیدی در سرکوب تومور است) اشاره کرد که هر دو مورد مذکور، در تشکیل توسعه تومور نقش دارند. سلولهای دوکی شکل، فاکتورهای پیش التهابی و رگزا۱ را تولید می کنند که اجزای التهابی و نئوواسکولار ضایعه را تشکیل میدهند که این اجزا، پیامهایی که برای حفظ بقا و رشد سلولی مورد نیاز است را تأمین میکنند. با این حال عفونت KSHV اگر چه برای ایجاد KS لازم است اما کافی نیست به عوامل همراه دیگری نیاز است. در KS مرتبط با ایدز، واضح است که این عامل همراه عفونت HIV است. یحتمل، سرکوب ایمنی ناشی از HIV، به انتشار گسترده KSHV در میزبان کمک مي کند.

به لحاظ بالینی، KS مرتبط با ایدز با KS تکگیر متفاوت است. در افراد مبتلا به HIV، این تومور معمولاً گسترده است و پوست، غشاهای مخاطی، مجرای گوارشی، غدد لنفاوی و ریهها را درگیر میکند. این تومورها تهاجمی تر از KS تکگیر (فصل ۱۰) میکنند.

لنفومها، لنفومها، که به طرز قابل ملاحظهای در افراد مبتلا به ایدز بیشتر رخ می دهند، یکی دیگر از تومورهای تعریف کننده ایدز می باشند. در حدود ۵٪ مبتلایان به ایدز با لنفوم مراجعه می کنند و در حدود ۵۰٪ دیگر ادامه به لنفوم دچار می شوند. حتی امروزه که عصر درمانهای ضدر تروویروسی است، بروز لنفوم در مبتلایان به HIV کماکان بالاست و حداقل ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی می باشد. به نظر می رسد که براساس ویژگیهای مولکولی لنفومهای مرتبط با HIV و ملاحظات همه گیرشناسانه، دو مکانیسم زمینهای، عامل این خطر افزایش یافته در ابتلای افراد آلوده به HIV به تومورهای سلول B می باشد.

تومورهای القاشده به وسیله وبروسها. برای مهار تکثیر سلولهای های که دچار عفونت نهفته ویروسهای انکوژن (همچون EBV) شدهاند، ایمنی سلولی مورد نیاز است. با کاهش شدید سلولهای T در سیر عفونت HIV، این کنترل از دست می رود و سلولهای B آلوده، دچار تکثیر کنترل نشدهای می شوند که مستعد جهشها و ایجاد تومورهای سلول B است. در نتیجه، بیماران مبتلا به تومورهای سلول B است. در نتیجه، بیماران مبتلا به

AIDS، در معرض خطر افزایش یافته لنفومهای مهاجم سلول B قرار دارند و لنفومهای مذکور از سلولهای توموری آلوده به ویروسهای انکوژن (به خصوص EBV) تشکیل شدهاند. ایجاد این تومورها غالباً در مکانهای خارجگرهی ، همچون CNS، اربیت، ریهها و رخ میدهد. بیماران مبتلا به ایدز، همچنین مستعد ایجاد لنفومهای نادری اند که به صورت افیوژنهای بدخیم تظاهر مییابند (به آن لنفوم افیوژنی اولیه نیز میگویند) که در این تومورها، سلولها به صورت همزمان آلوده به EBV و EBVاند. این مورد یک مثال نادر از همکاری بین دو ویروس انکوژن است.

هیپرپلازی مرکز زایای سلول B. قاطبهٔ لنفومهایی که در بیماران با شمارش سلول T نه چندان پایین رخ می دهد با EBV و KSHV همراهي ندارد. خطر افزايش يافته لنفوم در این بیماران، احتمالاً با هیپرپلازی شدید مراکز زایای سلول B در افراد آلوده به HIV ارتباط دارد. میزان بالای تکثیر و جهشهای سوماتیک که در مراکز زایای سلول B رخ میدهد، پلهای میشود برای جهشها و ترانس لوكاسيونهاي كروموزومي، و اين جهشها و ترانس لوکاسیونها، ژنهای ایجادکننده تومور را تحت تأثیر قرار می دهند. در واقع تومورهای سلول B مهاجمی که در غیاب کاهش شدید سلولهای T در مبتلایان به HIV رخ می دهند (همچون لنفوم بورکیت و لنفوم سلول B بزرگ منتشر) اغلب با جهشهایی در انکوژنهایی همچون MYC و BCL6 رخ می دهد، همراهی دارد و وقوع این جهش، نشان دهنده "اشتباهاتی" است که طی تلاش برای گوناگون سازی^۳ ژن ایمونوگلوبولینها، در مراکز زایای سلول B , خ داده است.

چندین تکثیر سلولی دیگر که با EBV ارتباط دارند نیز شایان ذکر میباشند. کنفوم هوچکین، نوعی تومور سلول B غیرمعمول میباشد که با پاسخ ایمنی بافتی همراهی دارد (فصل ۱۲)، این لنفوم نیز به میزان بالاتری در افراد مبتلا به HIV رخ میدهد. عملاً در تمام موارد لنفوم هوچکین همراه با HIV، سلولهای کاراکتریستیک تومور (سلولهای رید اشتنبرگ) با EBV آلودهاند. بسیاری اما نه همه بیمارانی که HIV داشتند و دچار لنفوم هوچکین شدهاند، در زمان که HIV داشتند و دچار لنفوم هوچکین شدهاند، در زمان علامتدار شدن بیماری (لنفوم)، شمارش CD4 پایین داشتند. عفونت EBV همچنین مسئول ایجاد لکوپلاکی مویی دهان است (به شکل زواید سفید بر روی زبان).

²⁻ extranodal

¹⁻ angiogenic

³⁻ diversification

لکوپلاکی مویی دهان حاصل تکثیر سلولهای سنگفرشی مخاط دهان است که به EBV آلوده شدهاند (فصل ۱۵).

سایر تومورها. علاوه بر KS و لنفوم، رخداد کارسینوم دهانه رحم (سروبکس) و سرطان مقعد در مبتلایان به ایدز بالاتر است. هر دوی این تومورها به میزان بالایی با پاییلوها و سروس انسانی، همراهی دارند.

بيمارى سيستم اعصاب مركزي

درگیری CNS یکی از شایعترین و مهمترین تظاهرات CNS است. ۹۰٪ بیماران در اتوپسی، درگیری نورولوژیک دارند و ۴۰–۶۰٪ بیماران نیز، اختلال عملکرد آشکار بالینی در سیستم اعصاب خود دارند. مهم است بدانیم که در برخی بیماران، تظاهرات عصبی تنها یا اولین تظاهر عفونت با HIV است. از ضایعات HIV در سیستم اعصاب میتوان به این موارد اشاره کرد: مننگوانسفالیت ویروسی خودمحدودشونده، میلوپاتی واکوئولار، نوروپاتیهای محیطی و شایعتر از همه، نوعی انسفالوپاتی پیشرونده به نام اختلال عصبی شناختی مرتبط با HIV (فصل ۲۳).

اثرات درمان با داروهای شد رتروویروس بر مسیر HIV سماری

ظهور داروهای جدیدی که آنزیمهای ترانس کریبتاز معکوس، یروتئاز و اینتگراز را هدف قرار میدهند، چهره بالینی ایدز را دگرگون کرد. وقتی که ترکیبی از حداقل ۳ داروی مؤثر به بیمار تجویز شود (به شرطی که بیمار انگیزه و پذیرش کافی برای مصرف دقیق این داروها داشته باشد) میزان همانندسازی HIV، به زیر حد استانه تشخیص افت می کند (۵۰ کپی RNA در mL در و تا زمانی که بیمار به درمان پایبند باشد، در همین حد باقی میماند. تازمانی که ویروس این چنین سرکوب باشد، رونـد پیشرونده کاهش سلولهای CD4+ T متوقف می شود و شمارش سلول های CD4+ T محیطی به آرامی افزایش می یابد و گاهی به سطح نرمال می رسد. به مدد این داروها، میزان مرگ سالیانه ایدز در ایالات متحده، از اوج خود که ۱۸-۱۶ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر بود (سال ۹۶–۱۹۹۵) به کمتر از ۴ در ۲۰۰,۰۰۰ نفر كاهش يافته است. بسياري از اختلالات مرتبط با ايدز همچون عفونتهای فرصت طلب ناشی از P. ژیروسی، و سارکوم کایوزی، امروزه ناشایعاند. همچنین با وجود درمان ضد رتروویروس مؤثر، انتقال ویروس، به خصوص از مادر به نوزاد كاهش يافته است.

علی رغم بهبودهای شگرف مذکور، تعدادی از عوارض

مرتبط با عفونت ایدز و درمان آن، ظهور یافته است. برخی بیماران که بیماری HIV آنها پیشرفته است و تحت درمان با داروهای ضدرتروویروسی اند، علی رغم روند افزایش شمارش ۲ +CD4 و روند کاهش بار ویروسی، بهطرز متناقضی، وضعیت بالینی شان رو به وخامت می گذارد. به این اختلال سندرم النهابی بازسازی ایمنی می گویند. مکانیسم این اختلال شفاف نیست اما احتمال می دهند که به علت پاسخ کم تنظیم شدهٔ ایمنی به بار سنگین انتی ژنی پایدار باشد. درمان طولانی مدت با داروهای ضدرتروویروس، عوارض مهمتری هم دارند ازجمله: لیپوآتروفی (از دست رفتن چربی صورت)، تجمع چربی (چاقی مرکزی)، سطوح افزایش یافته لیپیدها، مقاومت به انسولین، نوروپاتیهای محیطی و بیماری زودرس قلبی، کلیوی و کبدی. درنهایت بدین گونه است که بیماران تحتدرمان طولانی مدت ضد رتروویروس، ابتلاهای (موربیدیتی) غیرمرتبط با ایدز، از ابتلاهای مرتبط با ایدز شایعتر است. علل اصلی ابتلاها، سرطان و بیماری قلبی _ عروقی است. مکانیسم این عوارض غیرمرتبط با ایدز به روشنی معلوم نیست، اما التهاب پایدار و نقص عملکرد سلولهای T در این فرآیند نقش دارند.

ريختشناسي

تغییرات موجود در بافتها نه اختصاصی هستند و نه مسجلکننده تشخیص. عموماً ویژگیهای پاتولوژیک ایدز آنهایی هستند که مشخصکننده عفونتهای گسترده فرصتطلب، سارکوم کاپوزی و تومورهای لنفوئید سلول B میباشند. اکثر این ضایعات در جاهای دیگر مورد بحث قرار گرفتهاند، زیرا در بیمارانی که عفونت HIV ندارند نیز دیده میشوند. ضایعات CNS در فصل ۲۳ توضیح داده شده است.

نمونههای برداشته شده از گرههای لنفی بـزرگ شده چشمگیر فولیکولی میباشند. نواحی mantle که فـولیکولها را احاطه کردهاند، نازک شدهاند و مراکز زایـا بـه مـحدودهٔ نواحی سـلولهای T ایـنترفولیکولار تـجاوز کـردهانـد. ایـن هیپرپلازی سلولها B انعکاس ریختشناسی فـعال شـدن پلیکلونال سلولهای B و هیپرگاماگلوبولینمی بیماران مبتلا به HIV است.

با پیشرفت بیماری، اوج تکثیر سلولهای B فـروکش کرده و جای خود را به طـرحـی از درهـمپیچیدگی^۲ شـدید

¹⁻ immune reconstitution inflammatory syndrome

²⁻ involution

فوليكولي وكاهش فراگير لنفوسيتها ميدهد. شبكه سازمان بندی شده سلولهای دندریتی فولیکولی به هم ربخته و فولیکولها حتی ممکن است هیالینیزه شوند. این گرههای لنفی سوخته کوچک و دچار آتروفی بوده و ممکن است بیماریزاهای فرصتطلب متعددی را در خود پناه دهند. به علت سركوب شديد ايمني، پاسخ التهابي به عفونتها، هم در گرههای لنفی و هم در محلهای برون گرهی، ممکن است پراکنده با آنیپیک باشد. مثلاً، در سركوب شديد ايمني، مايكو باكتريومها باعث تشكيل گرانولوم نمی شوند چرا که سلولهای +CD4 دچار کمبود میباشند. در گرههای لنفی که خالی به نظر میرسند و در ساير اندامها وجود عوامل عفونت زا ممكن است بدون استف<mark>اده ا</mark>ز رنگهای ویشره به سهولت آشکار نباشد. همانگونه که می توان انتظار داشت، کاهش لنفوئید محدود به گرهها نیست؛ در مراحل بعدی ایدز، طحال و تیموس نیز به صورت (زمینهای بایر) به نظر میرسند.

با اینکه پیشرفتهای چشمگیری در درک عفونت HIV و درمان أن صورت گرفته است، پیش أگهی بلند مدت بیماران مبتلا به ایدز، کماکان روشن نیست. با به کار رفتن درمان دارویی مؤثر، میزان مرگ و میر بیماران ایدز در ایالات متحده کاهش یافته است اما کماکان بیماران تحت درمان، DNAرا در بافتهای لنفاوی خود دارند. در حقیقت، هنوز درمان کامل (cure) امکان پذیر نیست. اگرچه تلاشهای قابل توجهی در خصوص ساخت واکسن HIV صورت می پذیرد اما موانع بسیاری، سد راه تحقق این آرزوی دیرینه است. تجزیه و تحلیلهای مولکولی أشكار ساخته است كه ميزان شگرفي از وارياسيون در ویروسهای جدا شده از بیماران وجود دارد و این امر دستیابی به واکسن را بیش از اندازه سخت کرده است. امروزه، تلاشها بر این امر متمرکز شده است که آنتی بادی های خنثی کننده را علیه نواحی نسبتاً غیر واریان پروتئینهای HIV تولید کنند. بنابراین در این در حال حاضر، پایههای اصلی مبارزه علیه ایدز، پیش گیری، اقدامات در زمینه بهداشت عمومی و داروهای ضد رتروويروس مىباشند.

خلاصه

دوره و عوارض باليني عفونت ١١١٧

- سیر پیشرفت بیماری. عفونت HIV در قالب فازهایی، بیشرفت میکند.
- عفونت حاد HIV تظاهراتی آن ناخوشی حاد ویروسی است.
- عفونت مزمن (نهفته). شامل گسترش ویروس، پاسخ ایمنی میزان، تخریب پیشرونده سلولهای ایمنی.
 - AIDS نقص ايمني شديد.
- ویژگیهای بالینی. AID تمام عیار ظهور می یابد و عوارض متعددی را بروز می دهد که غالباً ناشی از نقص ایمنی است.
 - عفونتهای فرصتطلب
- تــومورها، بــه خــصوص تــومورهای نــاشی از ویروسهای سرطانزا
 - عوارض عصبی با پاتوژنز نامعلوم
- درمان ضد رتروویروس، به شدت بروز عفونتهای فرصتطلب را کاهش داد اما عوارض متعدد خاص خود را دارد.

آميلوئيدوز'

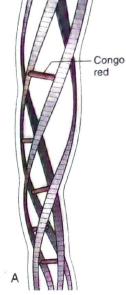
آمیلوئیدوز وضعیتی است که با تعدادی از اختلالات همراه است که در آنها رسوبات خارج سلولی پروتئینهای رشتهای مسئول آسیب بافتی و تداخل عملکردی هستند. این رشتهها غیر طبیعی به دنبال تجمع پروتئینهای بد تا خورده (که هنگامی که به شکل تاخوردهٔ صحیح خود باشد، محلول اند) ایجاد میگردد. رسوبات رشتهای به تعدادی از پروتئو گلیکانها و گلیکوزآمینوگلیکانها اتصال مییابند. بنابراین این رسوبات آمیلوئید نامیده میشوند گه بر نشاستهای نبودن این رسوبات تأکید دارد.

روند بيماريزايي تجمع آميلوئيد

رسوب آمیلوئید ممکن است در شرایط مختلفی اتفاق بیافتد و در شرایط مختلف، نوع پروتئین رسوب یافته متفاوت است. با این حال آمیلوئید همیشه ظاهر مورفولوژیک کسانی دارد و تنها به







شعکل ۴۱-۵ ساختار آمیلوئید. (A) ظاهر نمادین یک رشته آمیلوئید که تارچهها را نشان می دهد (۳ تارچه نشان داده شده که می تواند به آعدد هم برسد) که به دور یکدیگر تنیده شده و فضای منظم که با رنگ قرمز کنگو رنگ آمیزی شده، بین آنها موجود است. (B) رنگ آمیزی قرمز کنگو انعکاس سبز رنگی را زیر نور پلاریزه نشان می دهد که برای آمیلوئید تشخیصی است. (C) نمای میکروسکوپ الکترونی تارچههای آمیلوئیدی ۲۰-۷/۵ نانومتری.

لحاظ بیوشیمیایی هتروژن است. صرف نظر از مشقات آنها، همه رسوبات آمیلوئیدی از رشتههای بدون شاخه تشکیل شده است که هر یک دارای زنجیره پلیپتیدی صفحه β هستند که به دور یکدیگر پیچیدهاند (شکل ۴۱–۵). حدود ۹۵٪ از مواد آمیلوئیدی از فـیبریلهای پـروتئینی تشکـیل شـدهانـد؛ ۵٪ بـاقیمانده، گلیکوپروتئینهای مختلف میباشند.

سه نوع شایعتر آمیلوئید، شامل موارد زیر میباشد:

- از زنجیرههای سبک AL (آمیلوئید زنجیره سبک) از زنجیرههای سبک ایمونوگلوبولینی کامل، قطعه پایانه آمینی زنجیرههای سبک، یا هر دو، تشکیل شده است.
- آمیلوئید AA (مرتبط با آمیلوئید) از نوعی پروتئین ۸۵۰۰ والتونی تشکیل شده است که این پروتئین از پروتئولیز نوعی پیشساز بزرگتر پروتئینی مشتق می شود. این پیشساز موجود در خون، SSA نام دارد و توسط کبد سنتز می شود.
- یر وتئین آمیلوئید *β (AB)* یک پپتید ۴۰۰۰ دالتونی است که از

یک گلیکوپروتئین خلال غشائی بسیار بزرگتر، موسوم به بروتئین پیشساز آمیلوئید مشتق می شود (فصل ۲۲).

چندین پروتئین دیگر متمایز از نظر بیوشیمیایی، در زمینههای بالینی مختلف در تهنشستهای آمیلوئید یافت میشود. برخی از مهمترینهای آنها در ادامه آمده است.

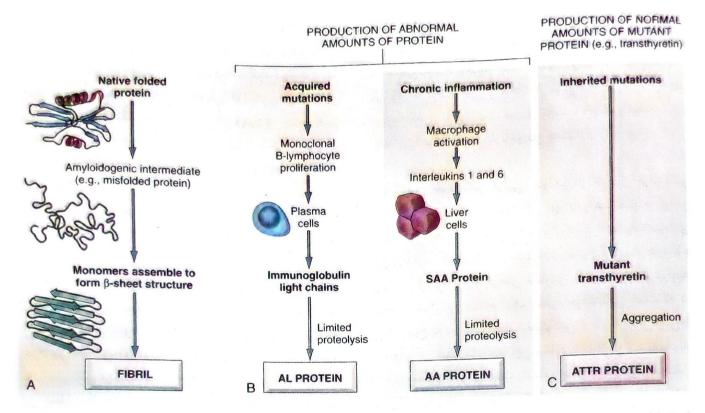
طبقه بندى آمیلوئیدوز و مكانسیمهای تشكیل آن

آمیلوئیدوز حاصل تا خوردن غیر عادی پروتئینها است. ایس پروتئینهای بد تا خورده، صفحات از ابه خود می گیرند، به هم ملحق شده و به شکل فیبریلها (تارچهها)، در بافتهای خارج سلولی رسوب می کنند. به طور نرمال، پروتئینهای بد تاخورده درون سلولی توسط پروتئازومها تجزیه می شوند، همچنین در شرایط طبیعی، تجمعهای پروتئین خارج سلولی، به وسیله ماکروفاژها برداشته شده و تجزیه می گردد. در آمیلوئیدوز، این مکانیسمهای کنترل کیفی به مشکل خورده و پروتئینهای تارچهای شکل، در خارج سلولها تجمع می یابند. پروتئینهای که آمیلوئیدها را شکل می دهند دو دستهاند (شکل ۲۴–۵): (۱) پروتئینهای طبیعیای که تمایل ذاتی به الحاق یافتن به یکدیگر و تشکیل تارچه دارند، خصوصاً اگر در مقادیر بالایی تولید شوند. (۲) پروتینهای جهش یافتهای که مستعد بد تا خوردن و تجمع هستند. مکانیسمهای رسوب انواع مختلف آمیلوئید در ادامه و در ذیل هر عنوان آمده است.

به علت اینکه هر نوع خاص از آمیلوئید، با شرایط بالینی همراهی دارد، از طبقهبندی استفاده میکنیم که ویژگیهای بالینی و بیوشیمیایی را در بر بگیرد (جدول ۱۶–۵). آمیلوئیدوز ممکن است سیستمیک یا تک عضوی (فقط یک عضو را درگیر کند) باشد. با در نظر گرفتن زمینه بالینی، الگوی سیستمیک آمیلوئیدوز تحت عنوان آمیلوئیدوز اولیه طبقهبندی میشود و این نوع با تکثیر کلونال پلاسما سلها همراهی دارد. هنگامی که در بستر نوعی التهاب مزمن یا نوعی فرآیند تخریب بافتی، آمیلوئیدوز ایجاد شود، به آن آمیلوئیدوز ثانویه میگویند. آمیلوئیدوزهای ارثی یا خانوادگی، گروه جدا و هتروژنی هستند که الگوهای درگیری ارگان متفاوتی دارند.

آمیلوئیدوز اولیه دیسکرازیهای ایسمونوسیتی هسمراه با آمیلوئیدوز. امیلوئیدوز در این مقوله معمولاً توزیع سیستمیک داشته و از نوع AL میباشد. با قریب به ۲۰۰۰–۲۰۰۰ مورد جدید در هر سال، در ایالات متحده، این شایعترین شکل

¹⁻ serum amyloid associatet



شکل ۴۲ که نحوه بیماریزایی آمیلوئیوز. (A) مکانیسم کلی تشکیل تارچههای (fibrils) آمیلوئید. (B) تشکیل آمیلوئید از تولید بیش از حد پروتئینهای مستعد بد تاخوردن. (C) تشکیل آمیلوئید از پروتئین جهش یافته.

جدول ۱۶-۵ ردهبندی آمیلوئیدوز

پروتئین رشتهای اصلی	بیماری همراه	مقولهٔ بالینی ـ آسیبشناختی
		آمیلوئیدوز عمومی (فراگیر)
AL	میلوم متعدد و سایر تکثیرهای	تكثير پلاسما سلها به همراه أميلوئيدوز
	پلاسماسل مونوكلونال	(اَميلوئيدوز اوليه)
AA	التهاب مزمن	أميلوئيدوز واكنشى سيستميك (أميلوئيدوز
		ثانویه)
$Aeta_2$ m	نارسایی مزمن کلیوی	أميلوئيدوز مرتبط با همودياليز
		اَمیلوئیدوز ارثی
AA		تب مدیترانهای خانوادگی
ATTR		نوروپاتیهای آمیلوئیدوزی خانوادگی (چندین
		نوع)
ATTR		أميلوئيدوز سيستميك ناشى از افزايش سن
		أميلوئيدوز موضعي
Αβ	بیماری آلزایمر	مغزی وابسته به سن
and the second second to the second s	دیابت نوع ۲	درون, يز
A Cal		كارسينوم مدولارى تيروئيد
AJAPP		جزاير لانگرهانس
AANF		اَمی <mark>لوئیدوز مجرای</mark> دهلیزی
	AL AA $A\beta_2$ m AA ATTR ATTR $A\beta$ A Cal AIAPP	AL دیابت نوع ۲ متعدد و سایر تکثیرهای AA میلوم متعدد و سایر تکثیرهای الاسماسل مونوکلونال AA مرمن کلیوی Aβ مرمن کلیوی ATTR

آمیلوئیدوز است. این نوع توسط نوعی تکثیر کلونال پلاسما سلها مولکولهای غیرطبیعی ${\rm gl}$ تولید می کنند، ایجاد می شود. در افراد دارای میلوم متعدد (مالتیپل میلوما)، ${\rm AL}-{\rm A}$ افراد دچار نوع ${\rm AL}$ آمیلوئیدوز سیستمیک می شوند (فصل ۱۲). در این بیماری، زنجیرههای آزاد سبک ${\rm A}$ و ${\rm A}$ (که به آنها پروتئین بنس جونز می گویند) مستعد تجمع و رسوب در بافتها به شکل آمیلوئیدند. از آنجایی که اغلب بیماران میلوم دچار آمیلوئیدوز کافی نیست. به علت نامعلومی، احتمال رسوب به شکل آمیلوئید در خصوص علت نامعلومی، احتمال رسوب به شکل آمیلوئید در خصوص زنجیرههای ${\rm A}$ هر ${\rm A}$ تقریباً ${\rm A}$ برابر زنجیرههای ${\rm A}$ است.

اکثر مبتلایان به آمیلوئیدوز AL به میلوم مولتیپل کلاسیک یا سایر نئوپلاسمهای آشکار سلول B دچار نیستند؛ این قبیل بیماران نیز با این حال به عنوان آمیلوئیدوز اولیه طبقهبندی می شوند، چون ویژگیهای بالینی آنها ناشی از اثرات رسوب آمیلوئید و بدون وجود هر گونه بیماری همراه دیگر میباشد. عملاً در تمام این موارد، ایمونوگلوبولینهای زنجیرههای سبک آزاد را می توان در سرم یا ادرار بیماران پیدا کرد. همچنین اغلب این بیماران، افزایش خفیفی در تعداد پلاسما سلهای مغز استخوان شان دارند که احتمالاً پیشسازهای پروتئین AL را ترشح می کنند.

آميلوئيدوز سيستميك واكنشي ١. تهنشستهاى أميلوئيد موجود در این گرووه توزیع سیستمیک داشته و متشکل از پروتئین AA می باشند. به این مقوله قبلاً آمیلوئیدوز ثانویه اطلاق مى شد، چون ثانويه به يک وضعيت التهابى هـمراه رخ می دهد. به طور سنتی، بیماری هایی از قبیل سل، استئومیلیت مزمن و بزونشکتازی علل شایع زمینه بودند؛ اما امروزه با ابداع درمانهای ضد میکروبی کارآمد، آمیلوئیدوز واکنشی سیستمیک بیش از همه در زمینه التهاب مزمن ناشی از حالتهای خودایمنی مشاهده می شود (مثل آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، و بیماریهای التهابی روده به خصوص کرون و کولیت اولسراتیو). اَرتریت روماتوئید به ویژه خاصیت اَمیلوئیدزایی زیادی دارد، و رسوبات آمیلوئید در حدود ۳٪ این بیماران تشکیل می شوند. و در نیمی از بیماران RA که دچار آمیلوئیدوز می شوند، این عارضه اهمیت بالینی پیدا می کند. مصرف کنندگان هروئین که این ماده را به شکل زیرپوستی تزریق میکنند نیز میزان رخداد امیلوئیدوز AA جنرالیزه بالایی دارند. به نظر می رسد عفونت پوستی مزمن ناشی از تزریق نارکوتیکها، عامل آمیلوئیدوز آنها است. ممکن است در همراهی با برخی سرطانها (به طرز شایعتر، کارسینوم سلول کلیوی و لنفوم هـوچکین)، أميلوئيدوز سيستميك واكنش ايجاد شود.

در أميلوئيدوز AA سنتز كبدى SAA، توسط سيتوكاين هايي

نظیر 6-IL و 1-LI که در فرآیند التهاب تولید شدهاند، تحریک می شود؛ بنابراین التهاب طولانی مدت منجر به افزایش سطح SAA می شود. با وجود اینکه SAA در تمام التهابها بالا می رود، اما درصد کمی از افراد دچار آمیلوئیدوز می شوند؛ به نظر می رسد که در برخی افراد، فرآیند شکست SAA، واسطههایی را تولید می کند که مستعد بد تاخوردن هستند.

آمیلوئیدوز خانوادگی ارثی. انواعی از اشکال خانوادگی امیلوئیدوز شرح داده شدهاند؛ اکثر آنها نادر هستند و در نواحی جغرافیایی محدودی رخ میدهند. بارزترین آنها یک بیماری اتوزوم مغلوب است که تب مدیترانه ای خانو ادگی نام دارد که بیشتر در ارمنیها، یهودیهای سفاردی (sephardic) و عربها دیده میشود. این سندرم "یک سندرم خودالتهابی" است که در آن در پاسخ به تحریک التهاب، سیتوکاین ۱- II به میزان بیش از حد تولید میشود. مشخصه این بیماری، حملات تب به همراه التهاب سطوح سروزی، به شکل مدیترانهای خانوادگی، مسئول رمز گذاری پروتئینی به نام پیرین مدیترانهای خانوادگی، مسئول رمز گذاری پروتئینی به نام پیرین است که این پروتئین در غیر حساس کردن سلولهای ایمنی است که این پروتئین در غیر حساس کردن سلولهای ایمنی داتی نسبت به واسطههای التهابی، نقش دارد. نوع آمیلوئید این بیماری با حملات راجعه التهاب ارتباط دارد.

برخلاف تب مدیترانهای خانوادگی، گروهی از اختلالات خانوادگی اتوزوم غالب وجود دارد کسر مشخصه آن رسوب آمیلوئیدهای ساخته شده از فیبریلهای مشتق از ترانس تیرتین جهش یافته است. ترانس تیرتین (TTR) نوعی ناقل هورمون تیروکسین است. برخی پلیپپتیدهای TTR جهش یافته، تمایل دارند که در ارگانهای مختلف آمیلوئید تشکیل دهند. بنابراین در برخی خانوادهها، رسوبات عمدتاً در اعصاب محیطی (پلینوروپاتیهای آمیلوئیدی خانوادگی) و در برخی دیگر می تواند عمدتاً در قلب باشد. نوع جهش یافته TTR که منجر به آمیلوئیدوز قلبی می شود، در ۴٪ سیاه پوستان ایالات متحده وجود دارد کاردیومگالی هم در هتروزیگوتها و هم در هموزیگوتها و هم در هموزیگوتها دیده می شود. میزان شیوع دقیق بروز تظاهرات قلبی بالینی در دارندگان این ژن جهش یافته معلوم نیست.

آمیلوئیدوز مرتبط با همودیالیز. ممکن است که در بیمارانی که به علت نارسایی کلیوی، تحت طولانی مدت قرار دارند، رسوبات آمیلوئید مشتق از β 2 میکروگلوبولین ایجاد شود. غلظت این

پروتئین در سرم افراد دارای بیماری کلیوی بالاست و در گذشته این بیماران دچار احتباس خونی این ماده می شوند، چرا که از غشاهای دیالیز، قادر به تراوش نبود. با استفاده از فیلترهای دیالیز جدید، بروز این عارضه به طرز چشمگیری کاهش یافته است. ویـژگیهای کـلاسیک ایـن فـرم آمـیلوئیدوز، تریاد پریآر تریت اسکاپولوهومورال، سندرم تونل کارپ و تنوسینویت فلکسور دست بود.

آمیلوئیدوز موضعی. گاهی اوقات رسوبات آمیلوئید محدود به یا بافت منفرد هستند و سایر قسمتهای بدن را درگیر نمیکنند.این رسوبات ممکن است تودههای گرهی آشکار و قابل مشاهدهای ایجاد کنند و یا اینکه فقط با بررسی میکروسکوپی قابل یافت باشند. رسوبات آمیلوئیدی گرهی (nodular) بیش از همه در ریهها، حنجره، پوست، مثانه، زبان، و نواحی اطراف چشم یافت می شوند. اکثراً ارتشاحهایی از لنفوسیتها و پلاسما سلها در اطراف این تودههای آمیلوئیدی وجود دارد، و این سؤال را برمیانگیزد که آیا ارتشاح تک هستهای پاسخی به رسوب برمیانگیزد که آیا ارتشاح تک هستهای پاسخی به رسوب برخی موارد این آمیلوئید متشکل از پروتئین AL میباشد و بنابراین ممکن است نمایانگر یک شکل موضعی از آمیلوئید مشتق از پلاسما سلها باشد.

آمیلوئید اندوکرین. رسوبات میکروسکوپی آمیلوئید موضعی ممکن است در برخی از تمورهای اندوکرینی، نظیر کارسینوم مدولری غده تیروئید، تیومورهای جزیرهای لوزالمعده، فئوکروموسیتومها، وکارسینومهای تمایز نیافته معده، و همچنین نوع 2 یافت شوند. در این زمینه، به نظر میرسد که پروتئینهای مولد آمیلوئید از هورمونهای پلیپتیدی (کارسینوم مدولاری) و یا از پروتئینهای مینحصربهفرد (مثل پلیپتید آمیلوئید جزیرهای) مشتق شده باشند.

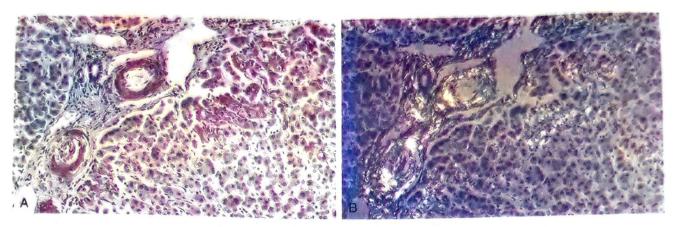
آمیلوئید پیری. چند شکل کاملاً اثبات شده رسوب آمیلوئید با افزایش سن رخ میدهند. آمیاوئید عمومی سالخوردگی به رسوب سیستمیک آمیلوئید در بیماران سالمند (معمولاً در سنین دهه ۷۰ و ۸۰) اطلاق می ضشود. به علت درگیری غالب و اختلال عملکرد مرتبط با قلب، این شکل از بیماری اصطلاحاً آمیلوئیدوز قلبی سالخوردگی نیز نامیده می شود. آمیلوئید موجود در این حالت از مولکولهای ترانس تیرتین طبیعی (TTR) تشکیل شده است. افرادی که علامت دار می شوند، دچار کاردیومیوپاتی تحدیدی (restrictive) و آرتیمی می شوند (فصل ۱۱).

اربختشناسي

در هیچ یک از مقولههای ذکر شده هیچ گونه الگوی یک دست یا متمایزی از توزیع تهنشستهای آمیلوئید در اندامها یا بافتها وجود ندارد. با این حال، می توان چند حکم کلی داد. در آمیلوئیدوز ثانویه به اختلالات التهایی مزمن، کلیهها، کبد، گرههای لنغی، غدد فوق کلیه و تیروئید و نیز بسیاری از بافتهای ریه معمولاً درگیر می شوند. هر چند نمی توان از روی توزیع در اندامها، آمیلوئیدوز مرتبط با ایمونوسیت را به طور قابل اعتمادی از شکل ثانویه آمیلوئیدوز متمایز ساخت، اما مورد اول در بیشتر موارد قلب، مجرای گوارش، مجرای تنفسی، اعصاب محیطی، پوست و زبان را درگیر می کند. با تمرکز تهنشستهای بوست و زبان را درگیر می کند. با تمرکز تهنشستهای مدیترانه ای خانوادگی آمیلوئیدوز ممکن است گسترده بوده و کلیهها، رگهای خونی، طحال، مجرای تنفسی و (به ندرت) کبد را درگیر کند.

اگر آمیلوئید در مقادیر بالایی تجمع یابد، توسط میکروسکوپ قابل بررسی است. ارگان مورد نظر معمولاً بزرگ شده است و بافت ظاهر طوسی و قوام مومی و سفتی دارد. به لحاظ بافتی شناسی، رسوب آمیلوئید همیشه خارج سلولی و از فواصل بین سلولها شروع می شود (اغلب مجاور غشاهای پایه (شکل ۴۳۸–۵) با تجمع بیشتر، آمیلوئید به سلولها دست اندازی کرده و با گذر زمان سبب تخریب آنها می شود. در فرمی از آمیلوئیدوز که با تکثیر پلاسما سل همراه باشد، رسوبات عروقی و دور عروقی شایع است.

تشخیص آمیلوئیدوز بر اساس هیستوپاتولوژی است. در زیر میکروسکوپ نوری و با به کار بردن رنگهای ائوزین و هساتوکسیلین، آمیلوئید به شکل یک ماده بیشکل خارجسلولی، ائوزینوفیل و هیالینی خود را نشان میدهد. برای افتراق آمیلوئید از سایر مواد هیالینی (نظیر کلاژن و فیبرین)، انواع گوناگونی از رنگهای بیوشیمیایی استفاده میشود. پر کاربردترین رنگ، قرمز کنگو (congo red) است که در زیر نور کم، ظاهری صورتی ـ قرمز به رسوبات میدهد. اما روش کاری تر و اختصاصی تر، دیدن آمیلوئید رنگ شده، زیر میکروسکوپ پلاریزه است که در آن، آمیلوئید به رنگ سبز دیده میشود (شکل ۴۳۵–۵). تمام فرمهای آمیلوئید با شیوههای ذکر شده به یک رنگ دیده میشوند. می توان جهت تأیید، از میکروسکوپ الکترونی میشوند. می توان جهت تأیید، از میکروسکوپ الکترونی



شکل ۴۳-۵ آمیلوئیدوز. (A) مقطعی از کبد که با قرمز کنگو رنگ آمیزی شده است، رسوبات قرمز ـ صورتی رنگ آمیلوئید را در دیواره رگ های خونی و در طول سینوزوئیدها نشان می دهد. (B) به انکسار مضاعف زرد ـ سیز رسوبات هنگام مشاهده با میکروسکوپ پلاریزه توجه کنید.

استفاده کرد که در آن، فیبریلهای نازک غیرسازمانیافته بی شکل دیده می شود. با استفاده از اسپکتروسکوپی حجمی، گروهبندی آمیلوئیدها به طرز قابل اعتمادتری انجام شد، چرا که حساسیت ویژگی رنگهای ایمنی ـ بافتی ـ شیمیایی (immunohistochemical) صددرصدی نیست.

از آنجایی که طرح درگیری اندامها در اشکال بالینی مختلف آمیلوئیدوز متغیر است، هر یک از درگیریهای اندامهای اصلی را جداگانه شرح میدهیم.

کلیه. آمیلوئیدوز کلیه رایج ترین و وخیم ترین درگیری در این بیماری است. در نگاه ظاهری (grossly)، کلیه ممکن است از لحاظ اندازه و رنگ طبیعی باشد یا در مورد پیشرفته به علت ایسکمی ناشی از تنگی عروقی ناشی از رسوب آمیلوئید در دیواره شریانها و شریانچهها، کوچک تر از حد عادی به نظر برسد. از نظر بافتشناسی، تهنشستهای آمیلوئید عمدتاً در گلومرولها یافت می شوند، اما در بافت بینابینی دور لولهای و در جدار رگهای خونی نیز وجود دارند. گلومرول میتلا ابتدا دچار ته منتشر یا گرهکی غشاءهای پایه حلقههای مویرگی می شود. با پیشرفت آمیلوئیدوز گلومرول، مجرای مویرگی می شود. با پیشرفت آمیلوئیدوز گلومرول، مجرای مویرگی از بین می رود و گلومرول تخریب شده با تودهها یا نوارهای در هم بافته آمیلوئید جایگزین می شود.

طحال. آمیلوئیدوز طحال اغلب باعث بزرگی متوسط یا حتی چشمگیر میشود (تا ۸۰۰ μ m). به دلایل مبهم، یکی از دو طرح درگیری ممکن است پدیدار شود. ته نشستها ممکن است عملاً محدود به فولیکولهای طحالی باشند و

دانههای نشاسته مانند، در معاینه ظاهری ایجاد نمایند "طحال دانهدانه "، یا این که درگیری ممکن است عمدتاً دیواره سینوسهای طحالی و اسکلت بافت همبندی پولپ قرمز را مبتلا می کند.

کبد. در مقیاس گروس، رسوبات ممکن است تغییر ظاهری واضحی ایجاد نکرده باشد یا اینکه هپاتومگالی متوسطی ایجاد کند. آمیلوئید ابتدا در فضای Disse ظاهر میشود و سپس بهطور پیشروندهای، به سلولهای پارانشیم کبدی مجاور و سینوزوئیدهای مجاور خود دستاندازی میکند. با گذر زمان، هپاتوسیتها دچار بدشکلی، آتروفی فشاری شده و ازبین میروند و مناطق وسیعی از پارانشیم کبد، بهطور کامل جایگزین میشود. درگیری عروقی و رسوبات سلولهای کوپفر شایع است. علیرغم اینکه گاها کبد بهطرز گستردهای درگیر میشوند اما معمولاً عملکرد آن حفظ میشود.

قلب. آمیلوئیدوز قلب ممکن است، یا به عنوان یک درگیری منفرد عضوی و یا به عنوان قسمتی از یک توضیع سیستمیک، دیده شود. این درگیری اگر با درگیری عمومی همراه باشد معمولاً با دیسکرازیهای ایمونوسیتی مرتبط است. شکل منفرد آن (آمیلوئیدوز سالخوردگی) معمولاً منحصر به افراد کهنسال است. تهنشستها ممکن است در معاینه ظاهری معلوم نباشد، یا اینکه ممکن است باعث بزرگی ناچیز تا متوسط قلب شوند. مشخص کننده ترین بافتههای عبارتند از برآمدگیهای زیرآندوکاردی خاکستری ـ صورتی شبنمهانند، در حفرات دهلیزی. در

¹⁻ sega spleen

بررسی بافت شناختی، تهنشستها به فراوانی در سراسر میوکارد یافت میشوند که در لابهلای تارهای میوکاردی شروع شده و در نهایت باعث آتروفی آنها در اثر فشار میشوند.

سایر اندامها. ممکن است درگیری مجاری تنفسی به شکل کانونی یا منتشر، از حنجره تا کوچکترین برونشیولها رخ دهد. فرم متمایزی از آمیلوئید، در مغز مبتلایان به آلزایمر دیده میشود. این نوع آمیلوئید ممکن است در «پلاکها» یا عروق خونی دیده شود (فصل ۲۳). آمیلوئیدوز اعصاب محیطی و اتونوم، یکی از ویژگیهای نوروپاتیهای آمیلوئیدی خانوادگی متعدد است.

ويژگيهاي باليني

آمیلوئیدوز ممکن است یافته ای غیر منتظره در کالبدشکافی بیماری باشد که هیچ گونه تظاهرات بالینی مرتبط آشکاری نداشته است، یا این که ممکن است مسئول اختلال وخیم در کارکرد بالینی و حتی مرگ باشد. همه چیز بستگی به محل یا اندامهای خاص مبتلا و شدت درگیری دارد. شکایات غیر اختصاصی از قبیل ضعف، کاهش وزن، سبکی سر و سنکوپ شایع ترین نشانه های اولیه می باشد.

یافتههای اختصاصی تر، بعدها ظاهر می شوند و اغلب مربوط به درگیری کلیه، قلب و مجرای گوارشی می باشد.

درگیری کلیوی می تواند به پروتئینوری منجر شود. این پروتئینوری می تواند به قدری شدید باشد که سندرم نفروتیک ایجاد کند (فصل ۱۴). درمورد پیشرفته، تخریب پیشروندهٔ گلومرولها، در نهایت منجر به نارسایی کلیوی و اورمی میشود. نارسایی کلیوی یکی از علل شایع مرگ است. آمیلوئیدوز قلبی ممكن است به صورت بطئى (موزيانه)به شكل نارسايي احتقاني قلب، بروز كند. جدى ترين جنبه أميلوئيدوز قلبي، اختلالات هدایتی و آریتمیها است که میتواند کشنده باشد. گاهی ممکن است أميلوئيدوز قلبي، الگوي كارديوميوپاتي تحديدي ايجاد كند و چهره پریکاردیت فشارنده مزمن به خود بگیرد (فـصل ۱۱). آمیلوئیدوز مجرای گوارشی می تواند بی علامت باشد یا به طرق مختلف تظاهر كند. آميلوئيدوز زبان ممكن است به حدى زبان را بزرگ و غیر ارتجاعی کند که تکلم و بلع را مختل کند. رسوبات آمیلوئید در معده و روده می تواند سوء جذب، اسهال و اختلال هاضمه ایجاد کند. آمیلوئیدوز عروقی موجب شکننده شدن عروق می شود که این امر می تواند خونریزی های خودبه خودی یا متعاقب تروماای ایجاد کند که گاه حجیم است. به علاوه در

برخی موراد، آمیلوئید AL به فاکتور X متصل شده و آن را غیرفعال می کند؛ با فاکتور X برای انعقاد ضروری است و غیرفعال شدن آن اختلال خونریزی دهنده تهدید کننده حیات منجر می شود.

تشخیص آمیلوئیدوز بر اساس دیدن رسوبات آمیلوئید در بافتها است. در بیماران مشکوک به أمیلوئیدوز سیستمیک، معمولاً از بافتهای کلیه یا رکتوم یا واژن بیوپسی تهیه می شود. همچنین می توان برای تشخیص آمیلوئیدوز سیستمیک آسپیره چربی شکم که با رنگ قرمز کنگو رنگ آمیزی شده باشد را بررسی کرد. این تست نسبتاً اختصاصی است اما حساسیت پایینی دارد. در افراد مشکوک به آمیلوئیدوز AL، الکتروفورز و ایمونوالکتروفورز پروتئینهای خون و ادرار الزامی است. در چنین مواردی، معمولاً در آسپیراسیون مغز استخوان، جمعیت مونوكلونال پلاسما سلها ديده مي شود. هر چند ممكن است ميلوم متعدد آشكار نداشته باشند. سنتي گرافي با SAP (آميلوئيد P) سرم نشان دار شده با مواد رادیواکتیو، تست سریع و اختصاصیای است، بدین نحو که SAP به رسوبات آمیلوئید متصل می شود و آنها را آشکار می کند. این شیوه همچنین جهت برآورد وسعت آمیلوئیدوز نیز کاربردی است و می توان در پیگیری بیماران تحت درمان از آن استفاده کرد. اسپکتروسکوپی حجمی هم، ابزاری مفید جهت شناسایی جزء پروتئینی آمیلوئید است. این شیوه را می تواند بر روی نمونههای بافتی آغشته به پارافین

پیش آگهی افراد مبتلا به آمیلوئیدوز جنرالیزه ضعیف است. افراد مبتلا به نوع AL (البته به جزء موارد میلوم متعدد)، بقای متوسط ۲ سال پس از تشخیص دارند. پیش آگهی در موارد دارای میلوم متعدد، از این هم ضعیفتر است. پیش آگهی موارد آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی کمی بهتر است و به میزان توانایی کنترل بیماری زمینهای بستگی دارد. جذب شدن آمیلوئید پس از درمان، گزارش شده است اما رخداد آن نادر است. استراتیش های درمانی جدید برای تصحیح بدتاخوردگی پروتئینها و مهار تارچهسازی آنها، در حال توسعه است.

خلاصه

آميلوئيدون

- آمیلوئیدوز اختلالی است که با تجمعات خارج سلولی
 پـروتئینهای بـدتاخورده کـه رشـتههای نـامحلول را تشکیل میدهده، همراه است.
- رسوب این پروتئینها میتواند ناشی از موارد زیر

Galli SJ: The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis, Am J Pathol 186:212, 2016. [A fascinating discussion of the evolution of mast cell responses and their roles in host defense and disease.]

Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease, Cell 130:25, 2007. [An excellent discussion of the checkpoints that prevent

autoimmunity and why these might fail.]

Holgate ST: Innate and adaptive immune responses in asthma, Nat Med 18:673-683, 2012. [A comprehensive discussion of the roles of $T_{\rm H}2$ cells, cytokines, and other cells of the immune system in the development and resolution of asthma]

Jancar 5, Sanchez Crespo M: Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm, Trends Immunol 26:48, 2005. [A stommary of the

mechanisms of immune complex-mediated lissue injury.]

Jennette JC, Falk RJ, Hu P, et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis, Annu Rev Pathol 8:139-160, 2013. [A comprehensive review of the clinical and pathologic features and pathogenesis of small-vessel vasculitis.]

Pandey S, Kawai T, Akira S: Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors, Cold Spring Harb Perspect Biol 7:a016246, 2014. [An excellent review of the receptors used by the innute

immune system to sense microbes.]

Klein L, Kyewski B, Allen PM, et al: Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see), Nut Rev Immunol 14:377, 2014. [A discussion of the mechanisms of T cell maturation and central tolerance induced in the thymus.]

Lamkanfi M, Dixit VM: Mechanisms and functions of inflammasomes, Cell 157:1013, 2014. [An excellent update on the inflammasome and its

role in inflammation and host defense.]

Liu Z, Davidson A: Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances, Nat Med 18:871-882, 2012. [An excellent review of recent advances in understanding the genetics of lupus and the roles of innate and adaptive immune responses in the disease, and how these advances are shaping the development of novel

Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al: IgG4-related disease, Annu Rev Pathol 9:315, 2014. [A comprehensive discussion of the features

and likely pathogenesis of this recently recognized entity,

- Mathis D, Benoist C: Microbiota and autoimmune disease: the hosted self, Cell Host Microbe 10:297-301, 2011. [A review of the evidence that the microbiome influences immune activation and autoimmunity, and the relevance of these findings to human autoimmune diseases.]
- Mavragani CP, Moustsopoulos HM: Sjögren's syndrome, Annu Rev Pathol 9:273, 2014. [A review of the pathogenesis and clinical features of Siögren's simdrome.]
- Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall, Annu Rev Pathol 4:19, 2009. [A review of the mechanisms that lead to oascular disease in chronic graft rejection.]
- Moir S, Chun TW, Fauci AS: Pathogenic mechanisms of HIV disease, Annu Rev Pathol 6:223, 2011. [A discussion of current concepts of the mechanisms by which HIV causes immunodeficiency.]
- Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft, N Engl J Med 363:1451, 2010. [A good review of the mechanisms of recognition and rejection of allografts and the development of new strategies for treating rejection.
- O'Shea JJ, Paul WF: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells, Science 327:1098, 2010. [An excellent review of the development and functions of helper T cell subsets, and the uncertainties in the field.]
- Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S: Development and maintenance of regulatory T cells, Immunity 38:414-423, 2013. [An excellent review of the molecular mechanisms underlying the generation, maintenance, and stability of regulatory T cells.]

Pattanaik I), Brown M, Postlethwaite BC, et al: Pathogenesis of systemic sclerosis, Front Immunol 6:272, 2015. [A discussion of current

concepts of the puthogenesis of systemic sclerosis.]

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al: Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story, J Allergy Clin Immunol 131:314-323, 2013. [An excellent review of newly described primary immunodeficiency syndromes.]

باشد؛ افزایش تولید پروتئینهایی که مستعد بد تا خوردگی و تجمع هستند، جهشهایی که سبب تولید پروتئینهایی می شوند که قادر به تاخوردن نبوده و تحمع ميهابند و تجزيه يروتثوليتيك ناقص پروتئينهاي خارج سلولي.

- آمیلوئیدوز می تواند موضعی یا سیستمیک باشد. این بیماری در ارتباط با انواعی از اختلالات اولیه نظیر تكنير تكدودماني سلول B (كه در آن رسوبات آمیلوئید از زنجیرههای سبک ایمونوگلوبولین تشکیل شدهاند)، بیماریهای التهابی مزمن نظیر آرتریت روماتوئید که در آن رسوب پروتئین آمیلوئید A مشتق از پروتئین مرحله حاد التهاب رخ می دهد)، بیماری آلزایمر (یروتئین آمیلوئید B)، سماریهای طبیعی جے هش یافته (نظیر ترانس تبرتین در پلینوروپاتی خانوادگی) و آمیلوئید وابسته به دیالیز (رسوب $\beta 2$ میکروگلوبولین که تصفیه آن مختل شده است) می باشد.
- رسوب آمیلوئید سب آسیب بافتی و اختلال عملکرد طبیعی میشود که به علت فشار بر سلولها و بافتها است. این موارد سبب پاسخ التهایی نمیشوند.

مطالب ييشنهادي جهت مطالعه

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, et al: Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations, Curr Opin Immunol 36:115, 2015. [An update on the genes associated with allergic diseases. [

Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al: The inflammasomes and autoinflammatory syndromes, Annu Rev Puthol 10:395, 2015. [A discussion of the inflammasome and its role in inflammatory diseases.]

- Chaudhry A, Rudensky AY: Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells, J Clin Invest 123:939-944, 2013. [A thoughtful discussion of how regulatory T cells control inflammatory responses and maintain homeostasis in the immune system.]
- Cheng MH, Anderson MS: Monogenic autoimmunity, Annu Rev Immunol 30:393-427, 2012. [An excellent review of autoimmune syndromes caused by single-gene mutations, and what they teach us about pathways of immunologic tolerance.]

Conley ME, Casanova JL: Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing, Curr Opht Immunol 30:17, 2014. [A review of modern approaches for identifying the genetic basis of immunodeficiency diseases.]

Craft JH: Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity, Nat Rev Rheumatol 8:337-347, 2012. [A discussion of the properties and generation of follicular helper T cells and their roles in antibody production and autoimmunity.]

Douck DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS, Annu Rev Med 60:471, 2009. [A balanced discussion of the pathogenesis of AIDS, and the still unresolved issues.]

Galli SJ: The development of allergic inflammation, Nature 454:445, 2008. [An excellent review of the mechanisms of inflammation in allergic diseases.]

- Schwartz RH: Historical overview of immunological tolerance, Cold Spring Harb Perspect Biol 4:a006908, 2012. [A thoughtfut summary of the mechanisms of tolerance, the experimental studies behind the elucidation of these mechanisms, and how they may be disrupted to give rise to autoimmunity.]
- Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus, N Engl J Med 365:2110, 2011. [An excellent review of the clinical features and pathogenesis of lupus.]
- Westermark GT, Fandrich M, Westermark P: AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapies, Annu Rev Puthol 10:321, 2015. [An excellent review of the pathogenesis and clinical features of a major form of amyloidosis.]
- Victora GD, Nussenzweig MC: Germinal centers, Annu Rev Immunol 30:429-457, 2012. [An excellent review of the properties and formation of germinal centers and their roles in antibody responses and autoimmune diseases.]
- Voight BF, Cotsapas C: Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity, Curr Opin Immunol 24:552–557, 2012. [A discussion of the genetic associations with autoimmune diseases and the implications for understanding pathways of autoimmunity.]
- Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, et al: The T_H17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin, Annu Rev Pathol 8:477, 2013. [An excellent review of the decelopment and lineage relationships of T₂17 cells and their roles in autoimmune and other inflammatory diseases.]
- Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, et al: Unraveling the genetics of autoimmunity, Cell 140:791, 2010. [An update on susceptibility genes for autoimmune diseases, how these are identified, and their significance.]



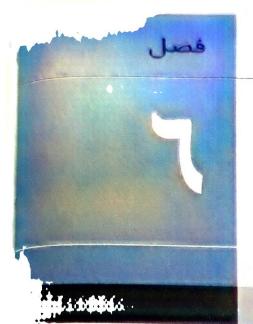
CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

كانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب



نئوپلازي

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

رئوس مطالب فصيل

نامگذاری، ۲۷۳ تومورهای خوشخیم، ۲۷۴ تومورهای بدخیم، ۲۷۴ ویژگیهای نئوپلاسمهای خوشخیم و بدخیم، ۲۷۷ تمایز و آناپلازی، ۲۷۷ متاستاز، ۲۸۰ متاستاز، ۲۸۰ میان بروز سرطان، ۲۸۲ میران بروز سرطان، ۲۸۳ سن و سرطان، ۲۸۸ شرایط زمینهساز اکتسابی، ۲۸۵ ارتباط بین عو امل ژنتیکی و محیطی، ۲۸۲ ارتباط بین عو امل ژنتیکی و محیطی، ۲۸۸

رهای سرطان، ۲۸۸ ضایعات ژنتیکی در سرطان، ۲۸۸ جهشهای مسافر و راننده، ۲۸۸ تغییرات اپی ژنتیک و سرطان، ۲۹۱ سرطانزایی: فرآیندی چند مرحلهای، ۲۹۲ شاهعلامتهای سرطان، ۲۹۳ شاهعلامتهای سرطان، ۲۹۳ خودکفایی از نظر پیامهای رشد، ۲۹۴ عدم حساسیت به پیامهای مهارکننده رشد: ژنهای سرکوبگر تومور، ۲۹۸ تغییر متابولیسم سلولی، ۲۹۸ فرار از مرگ سلولی، ۲۰۳ بستانسیل نامحدود هامانندسازی

تکوین رگ زایی پایدار، ۳۱۳

تهاجم و متاستاز، ۳۱۴

گریز ازسیستم ایمنی، ۳۱۸

التهاب ایهادکننده تومور و توانایی

بدخیمی، ۳۲۴

سرطانزا، ۲۲۵

سرطانزا، ۲۲۵

سرطانزایی ناشی از پرتوتابی، ۳۲۸

سرطانزایی ویروسی و میکروبی، ۳۲۸

ویژگیهای بالینی نئوپلازی، ۳۳۵

اثرات تومور بر میزبان، ۳۳۵

درجهبندی و مرحلهبندی سرطان، ۳۳۳

تشخیص آزمایشگاهی سرطان، ۳۳۸

آگاهی بیشتر درباره سبب شناسی و بیماریزایی آن نهفته است، و گامهای بلندی در جهت درک اساس مولکولی سرطان برداشته شده است. این فصل به زیست شناسی پایه نئوپلازی می پردازد یعنی ماهیت نئوپلاسمهای خوش خیم و بدخیم و نیز اساس مولکولی تغییر شکل نئوپلاستیک. همچنین پاسخ میزبان را به تومورها و ویژگیهای بالینی نئوپلازی را مورد بحث قرار خواهیم داد.

پیش از اینکه به ویژگیهای سلولهای سرطانی و مکانیسمهای سرطانزایی بپردازیم، لازم است ویژگیهای بنیادین و مشترک سرطانها را به طور خلاصه بیان کنیم:

• سرطان یک اختلال ژنتیکی است که توسط جهشهای DNA ایجاد می شود. اغلب جهشهای بیماریزا، یا توسط سرطان دومین علت عمده مرگ در ایالات متحده است؛ تنها بیماریهای قلبی عروقی هستند که تلفات بیشتری را تحمیل میکنند. آنچه حتی از میزان مرگومیر نیز دردناکتر است رنج عاطفی و جسمانی تحمیل شده توسط این نئوپلاسمها است. مردم و بیماران غالباً این سؤال را مطرح میکنند که "راه علاج سرطان چه هنگام کشف خواهد شد؟"؛ پاسخ به این سؤال ظاهراً ساده، بسیار مشکل است، چون سرطان یک بیماری واحد نیست، بلکه شامل اختلالات متعددی است که نقطه مشترک آنها، اختلال عمیق در تنظیم رشد میباشد. بعضی از سرطانها، مثل لنفوم هوچکین، تا حد زیادی قابل علاج هستند، در حالی که سایر سرطانها، نظیر سرطان پانکراس، تقریباً همیشه کشنده هستند. تنها امید برای مهار مصیبت هولناک سرطان، در کسب

موتاژنها القا می شوند یا به عنوان بخشی از فرآیند پیر شدن به صورت خود به خودی رخ می دهند. علاوه بر این، اغلب در سرطانها تغییرات اپیژنتیک نظیر افزایش موضعی در متیلاسیون DNA و تغییراتی در اصلاحات هیستونی دیده می شود که خود این تغییرات ممکن است از جهشهای اکتسابی در ژنهایی که این تغییرات را تنظیم می کنند، ناشی شود. این تغییرات ژنتیکی و اپیژنتیکی بر روی بیان یا عملکرد ژنهای کلیدی که اعمال بنیادین سلولی نظیر رشد، بقا و خاموشی را تنظیم می کنند اثر می گذارند.

- تغییرات ژنتیکی سلولهای سرطانی توارث پذیرند و به دنبال تقسیم سلولی به سلولهای دختری منتقل میشوند. در نتیجه، سلولهایی که دچار این تغییرات شدهاند تحت انتخاب داروینی (بقای اصلح که می توان گفت مهم ترین مفهوم علمی است که بشر تاکنون بدان دست یافته است) قرار میگیرند. بدین ترتیب سلولهایی که دچار جهش شدهاند و ویژگیهای مثبت برای رشد یا بقا پیدا کردهاند با سلولهای مجاور خود رقابت کرده و جمعیت غالب را تشکیل میدهند. در ابتدای شکل گیری تومور، این مزیتهای انتخابی به یک سلول منفرد تعلق دارد و در نتیجه تمام تومورها کلونال هستند (یعنی دودمانهای یک سلولاند). پس از شكل گيرى تومور، انتخاب دارويني سبب ظهور سابکلونهایی در تومور می شود که با تمایزهای ژنتیکی ای که به دست آوردهاند، خصیصههای تهاجمی بیشتری پیدا کردهاند (متهاجم شدن تومور، مفهومی) مهم است که به آن پیشرفت تومور اتلاق می شود و جلوتر به طور مفصل در مورد أن بحث شده است).
- تجمع جهشها سبب بروز ویـرگیهایی میشوند که شاهعلامتهای سرطان خوانده میشوند. این ویرگیها، فنوتیپهای سلولیای را ایجاد میکنند که ذات و ماهیت سرطان و نحوه پاسخ آن به درمانهای مختلف را باعث میشوند. اساس مولکولی هر یک از این شاه علامتها، جـلوتر تـوضیح داده شده است. تـحقیقات پـایهای، ناهنجاریهای سلولی و مولکولی بسیاری را آشکار کرده است که عامل ایجاد سرطان و رفتار کشنده آن هستند. این یافتهها سبب انقلاب در تشخیص و درمان سرطانها شده است.

نامگذاری

نئوپلازی به صورت تحتالفظی به معنای «رشد جدید» است. به سلولهای سرطانی لفظ ترانس فورم شده اتلاق می شود، چرا که فارغ از اثرات تنظیمی ای هستند که بر سلولهای عادی اعمال می شود. نئوپلاسمها همچنین از درجاتی از خودمختاری برخوردار بوده و اندازه آنها صرفنظر از محیط موضعی آنها و وضعیت تغذیه ای میزبان، به گونه ای کموبیش ثابت افزایش می یابد. با این حال، خودمختاری آنها به هیچوجه کامل نیست. تمام نئوپلاسمها برای تغذیه و تأمین خون، به میزبان خود وابسته اند. نئوپلاسمهایی که از بافتهای پاسخدهنده به هورمون، مشتق می شوند اغلب به پشتیبانی دستگاه درون نیز نیززمندند و از این وابستگی، استفاده درمانی می شود.

در معنی رایج پزشکی اغلب به نئوپلاسم تومور اطلاق شده، و بررسی تومورها انکولوژی (از oncos، تومور و logos، بررسی) نامیده می شود. در انکولوژی تقسیم بندی نئوپلاسمها به مقولههای خوش خیم و بدخیم از هر چیز دیگری مهمتر است. این مقوله بندی مبتنی بر قضاوت درباره رفتار بالینی احتمالی یک نئوپلاسم است.

- هنگامی به یک تـومور «خـوشخیم» گفته میشود که
 ویژگیهای میکروسکوپی و ظاهری آن نسبتاً بیضرر قلمداد
 شود، که معنای ضمنی آن این است که این تومور متمرکز باقی
 خواهد ماند، و بنابراین عموماً پذیرای بـرداشت مـوضعی به
 طریق جراحی میباشد. با این حال، باید خاطرنشان ساخت
 کـه تـومورهای خـوشخیم مـیتوانـند چـیزی بیش از
 برآمدگیهای متمرکز ایجاد کنند و گاهی، موجب ابتلاهای
 چشم گیر یا حتی مرگ و میر میشوند.
- تومورهای بدخیم یا نئوپلاسم به تومورهایی اتلاق می شود که می توانند ساختارهای مجاور را مورد تهاجم قرار داده و تخریب نمایند و می تواند به محلهای دور دست گسترش یابند (متاستاز دهد) تا باعث مرگ شوند. تومورهای بدخیم را سرطان می نامند که برگرفته از یک واژهٔ لاتین به معنای خرچنگ است و بیانگر این مطلب است که این تومورها، همانند خرچنگ به هر قسمتی که دستشان برسد، همانند خرچنگ به هر قسمتی که دستشان برسد، می چسبند. بدیهی است که همه سرطانها چنین مسیر مرگباری را دنبال نمی کنند. برخی از آنها زودتر کشف شده و با موفقیت درمان می شوند. اما عنوان بدخیم یک پرچم قرمز است.

همه تومورها، خوش خيم و بدخيم، دو جزء اساسي دارند: (۱) پارانشیم، متشکل از سلولهای تغییرشکل یافته یا نئویلاستیک؛ و (۲) دارست حمایت کننده غیرنتویلاستیک مشتق از میزبان (استروما)، متشکل از بافت همبند و رگهای خونی و سلولهای التهابي. بديهي است كه يارانشيم نئويلاسم است كه رفتار بیولوژیک آن را تعیین مینماید، و جزئی است که تومور نام خود را از أن مى گيرد. بااين حال، اين داربست منبع خوني را با خود داشته و حمایت لازم را برای رشد سلولهای پارانشیمی فراهم می سازد و بنابراین برای رشد نئوپلاسم بسیار مهم است. با وجود اینکه رفتار بیولوژیک تومور تا حد زیادی منعکسکننده رفتار سلولهای پارانشیمال است اما بهطور فزایندهای این نکته مد نظر قرار گرفته است که سلولهای استرومایی ـ و نئویلاستیک نوعی گفتگوی دو جانبه و نوعی بدهستان دارند که رشد تومور را تحت تأثير خود قرار مي دهد.

تومورهای خوشخیم

اینها عموماً با الحاق پسوند «دوم» به نوع سلولی که تومور از آن منشأ مى گيرد، نامگذاري مى شوند. يک تومور خوش خيم برخاسته از بافت فيبرو، فيبروم است؛ يك تومور خوش خيم غضروفي كندروم است. نامگذاري تومورهاي خوشخيم ابى تليال پيچيده تر است. اصطلاح آدنوم به نئوپلاسمهاى خوش خیم ایی تلیالی که طرحهای غدهای ایجاد می کنند و به أنهایی که از غدهها مشتق شده اما لزوماً الگوهای غدهای را از خود نشان نمی دهند، اطلاق می شود. یک نئوپلاسم خوش خیم ایی تلیال که از سلولهای لوله کلیوی برخاسته و به صورت طرحهای غده مانند رشد می کند آدنوم نامیده می شود، و همچنین است تودهای از سلولهای اپیتلیال خوشخیم که هیچگونه الگوی غدهای ایجاد نکرده اما خاستگاه آن در قشر فوق کلیوی میباشد. پایدومه ما نئوپلاسمهای خوشخیم اپے تلیالی هستند که روی هر سطحی رشد کرده و برجستگیهای انگشتی شکل میکروسکوپی یا ماکروسکوپی ایجاد مینمایند. پولیب و تودهای است برجسته که از یک سطح مخاطی، مثلاً در روده، ساختاری ایجاد مینماید که به طریق ما كروسكوپي قابل رؤيت است (شكل ١-٤). هرچند اين اصطلاح بهطور شایع برای تومورهای خوشخیم به کار می رود، اما برخی تومورهای بدخیم نیز ممکن است به صورت پولیپ ظاهر شوند. گاه، به ویژه در کولون، این اصطلاح به رویشهای غیرنٹوپلاستیکی که تودههای پولیپی شکل تشکیل میدهند نیز اطلاق می شود. سستادنومها تودههای کیستی توخالی هستند؛ به طور نمادین آنها در تخمدان دیده میشوند.



شکل ۱-۶ پولیپ کولون. این تومور خوش خیم غدهای (آدنوم) به داخل لوله کولون بیرون میزند و توسط یک ساقه مشخص به مخاط متصل مي شود.

تومورهای بدخیم

نامگذاری تومورهای بدخیم، به جز برخی اضافات و استثناءها، اساساً از تومورهای خوش خیم پیروی می کند.

- نئوپلاسمهای بدخیم مشتق از بافتهای مزانشیمی "توپر" یا مشتقات أنها ساركوم مناميده مي شوند، در حالي كه نئوبلاسمهای حاصل از سلولهای مزانشیمال خون لوسمی یا لنفوم خوانده می شوند. سارکومها براساس نوع سلولی که از أن تشكيل يافتهاند تـقسيمبندي مـيشوند كـه احـتمالاً سلول منشاشان مى باشد. بدين ترتيب، سرطاني كه منشا أن از بافت فيبرو باشد فيبروساركوم و نئوپلاسم بدخيمي كه از كندروسيتها تشكيل شده باشد كندروساركوم الميده
- باید به خاطر داشت که ایی تلیومهای بدن از هر سه لایه زایا

4- adenoma

6- polyp

8- sarcoma

۱- در زبان انگلیسی: «oma-» [مترجم]

³⁻ chondroma

²⁻ fibroma

⁵⁻ papilloma

⁷⁻ cystadenomas

⁹⁻ fibrosarcoma

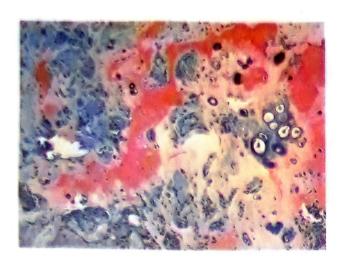
¹⁰⁻ chondrosarcoma

مشتق می شوند؛ بدین ترتیب، یک نئوپلاسم بدخیم برخاسته از اپی تلیوم لولهای کلیه (مزودرم)، و همچنین سرطانهای برخاسته از پوست (اکتودرم) و اپیتلیوم پوشاننده روده (آندودرم) کارسینوم می باشند. مزودرم مي تواند ايجاد كارسينوم (اپي تليال) و ساركوم (مزانشيمي) و تومورهای خونی لنفاوی (لوسمیها و لنفومها) نماید.

کارسینومها را می توان بیش از این توصیف نمود. کارسینوم سلول سنگفرشی یعنی سرطانی که در آن سلول های توموری به اپی تلیوم مطبق سنگفرشی شباهت دارند، و آدنوکارسینوم اضایعهای است که در آن سلولهای اپی تلیال نئوپلاستیک در طرحهای غدهای رشد میکنند. گاهی بافت یا اندام خاستگاه را می توان شناسایی کرد، مثلاً در نام آدنوکارسینوم سلول کلیوی یا در کلانژیوکارسینوم، که به طور ضمنی به آن معناست که خاستگاه آن از مجاری صفراوی است. گاهی تومور با طرح بسیار تمایز نیافتهای رشد می نماید و باید کارسینوم کمتمایز یافته نامیده شوند.

سلولهای تغییرشکل یافته موجود در یک نئوپلاسم، چه خوشخیم و چه بدخیم، کموبیش به یکدیگر شباهت دارند، چه که همگی از یک جد واحد مشتق شدهاند. با این حال، در برخی موارد، این سلول بنیادی ممکن است دستخوش تمایز و اگرا شود و تومورهای موسوم به مختلط را ایجاد نماید. اما دقت شود که تومورهای مختلط نیز منشأ مونوکلونال دارند اما در این تومورها، سلول مولد، ظرفیت تمایز به بیش از یک رده دارد. بهترین مثال، تومور مختلط با خاستگاه غده بزاقی است. این تومورها اجزاء واضح ایی تلیالی دارند که در سراسر یک داربست فیبرومیکسوئید واضح پراکنده شدهاند و گاهی جزایری از غضروف یا استخوان را در خود جای میدهند (شکل ۲-۶). تصور می شود که همه این عناصر متنوع از سلولهای اپی تلیال یا میواپی تلیال، یا هر دو، که در غدد بزاقی وجود دارند، مشتق می شوند و از این رو نام ارجح این نئوپلاسمها آدنوم چندشکل ً است. فیبروادنوم پستان در زنان یک تومور مختلط شایع دیگر است. این تومور خوشخیم حاوی آمیزهای از عناصر تکثیریافته مجرایی (آدنوم) میباشد که در یک بافت همبند شل (فیبروم) نشان داده شدهاند. هرچند بررسیهای اخیر حاکی از آن است که تنها جزء فيبرو، نئوپلاستيك است، اما اصطلاح فيبرو آدنوم هنوز هم کاربرد شایعی دارد.

تراتوم فن نوع خاصی از تومور مختلط است که متشکل از سلولهای بالغ یا نابالغ قابل تشخیص یا بافتهایی میباشد که نماینده بیش از یک لایه سلول زایا هستند و گاهی اوقات از هر سه لایه زایا تشکیل می شوند. تراتومها از سلولهای تمامتوان ۶



ته مه ر مختلط غده باروتيد حاوى سلولهاى ايي تليالي است که مجاری و داربست میکسوئیدی که به غضروف شباهت دارند، الحاد ميكنند.

از آن قبیل که به طور طبیعی در تخمدان و بیضه وجود دارند و گاهی به طور غیرطبیعی در بقایای رویانی بازداشته شده در خط وسط موجود مي باشند ـ منشأ مي گيرند. اين قبيل سلولها ظرفیت آن را دارند که به هر یک از انواع سلول هایی که قرار است در بزرگسالی در بدن یافت شوند تمایز یابند و بنابراین، جای شگفتی نیست که آنها ممکن است نئویلاسمهایی ایجاد نمایند که به گونهای ریخته و پاشیده، تکههایی از استخوان، ایم الیوم، ماهیچه، چربی، عصب و سایر بافتها را تقلید نمایند.

اسامي اختصاصي اشكال شايعتر نئويلاسمها در جدول ١-۶ ارائه شدهاند. برخى تناقضات فاحش ممكن است ملاحظه شوند. مثلاً، اصطلاحات لنفوم، مزوتليوم، ملانوم وسمينوم براى نئوپلاسمهای بدخیم به کار می روند. این کاربردهای نامتناسب ریشههای محکمی در اصطلاحات پزشکی دواندهاند.

چند مورد دیگر از اصطلاحات ضد و نقیض وجود دارند: هامارتوم V نابهنجاری است که خود را به صورت تودهای از بافت آشفته که بومی مکانهای خاص (همچون کبد و ریه) است، نشان می دهد. هامار تومها در گذشته ناهنجاری های تکاملی در نظر گرفته میشوند، اما بسیاری از هامارتومها اختلالات کروموزومی کلونالی دارند که از جهشهای سوماتیک منشأ می گیرد. بر این اساس هامارتوم امروزه نئوپلاستیک در نظر گرفته می شود.

3- mix

1- adenocarcinoma

²⁻ divergent differentiation

⁴⁻ pleomorphic adenoma

⁶⁻ totipotential 5- teratoma

⁷⁻ hamartoma

وا - ۱ نامکداری ه		
بافت خاستگاه	خوش خيم	بدخيم
متشکل از یک نوع سلول پارانشیمی		
بافت همبند و مشتقات آن	فيبروم	فيبروساركوم
	ليپوم	ليپوساركوم
	كوندروم	كوندروساركوم
	استثوم	ساركوم استئوژنيک
اندو تلیوم و سلولهای مر تبط		
رگهای خونی	همانژيوم	أنژيوساركوم
رگهای لنفی	لنفانژيوم	لنفانژ يوساركوم
مزو تليوم (mesothelium)		مزو تليوما (mesothelioma)
پوششهای مغزی	مننژيوم	مننژيوم مهاجم
سلولهای خونی و سلولهای مرتبط		
سلولهای خونساز		لوسمىها
بافت لنفوئيد		لنفومها
ماهیچهها		
صاف	ليوميوم	ليوميوساركوم
مخطط	رابدوميوم	رابدوميوساركوم
پوست		
مطبق سنگفرشی	پاپیلوم سلول سنگفرشی	کارسینوم سلول سنگفرشی یا اپیدرموئ
سلولهای قاعدهای پوست یا ضمایم		كارسينوم سلول قاعدهاي
تومورهای ملانوسیتی	خال (nevus)	ملانوم بدخيم
پوشش اپی تلیال غدد یا مجاری غدد	أدنوم	أدنومكارسينوم
	پاپیلوم	كارسينومهاي پاپيلر
	سيستادنوم	سيستادنوكارسينوم
ړيه	أدنوم برونشي	كارسينوم برونكوژنيك
كليه	آدنوم لولهای کلیه	كارسينوم سلول كليوى
کبد	آدنوم سلول کبدی	كارسينوم سلول كبدى
مثانه	پاپیلوم ارو تلیال	كارسينوم اروتليال
جفت	مول هیداتیدیفرم	کوریوکارسینوم
بيضه		سمينوم
		كارسينوم روياني
یش از یک نوع سلول نئوبلاستیک ـ ت	ومورهای مختلط، معمولاً مشتق از یک <i>ا</i>	
غدد بزاقی	آدنوم چندشکل (تومور مختلط با خـاس	تومور مختلط بدخیم با منشأ غدد بزاقی
ر می	براقی) بزاقی)	3, 7,
منشأكليوي	(6.7.	تومور ويلمز
بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک مش	تة ا: بش ان یک لایه زایا ـ تراتوژن	
سلولهای تمام ظرفیتی در غدد	تراتوم رسیده، کیست درموئید	تراتوم نار <i>س،</i> تراتوکارسینوم

نتو بالازي فصل ح

کورستوم نوعی آنومالی مادرزادی است که شامل بقایای نابجای سلولها میباشد. مثلاً، گرهک کوچکی از بافت پانکراس کاملاً تمایزیافته و با سازمان بندی طبیعی ممکن است در زیر مخاط معده، دوازدهه، یا حتی روده باریک یافت شود. اصطلاح کورستوم، که حاکی از یک نئوپلاسم است، وزنهای بسیار فراتر از اهمیت جزئی معمول این باقی مانده نابجا به آن می دهد.

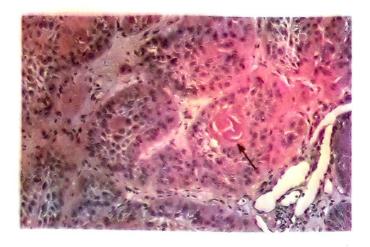
با وجود این که متأسفانه نامگذاری نئوپلاسمها آسان نیست، اما داشتن درک عمیقی از نخوه نامگذاری آنها اهمیت دارد، زیرا زبانی است که ماهیت و اهمیت تومورها براساس آن طبقهبندی میشود.

ویژگیهای نئوپلاسمهای خوشخیم و بدخیم

سه ویژگی اساسی وجود دارد که به وسیله آنها می توان تومورهای خوشخیم و بدخیم را افتراق داد: تمایز و آناپلازی، تهاجم موضعی و متاستاز. به طور کلی رشد سریع نشانگر بدخیمی است اما بسیاری از تومورهای بدخیم به آرامی رشد می کنند، در نتیجه سرعت رشد تمایزگر قابل اعتمادی نیست. هیچ چیز برای بیمار به این اندازه مهم نیست که به او بگویند "تومور خوش خیم است" با وجود اینکه برخی نئوپلاسمها مشخصههایی سهل دارند که تشخیص خوش خیمی یا بدخیمی آنها را آسان میسازد، در بسیاری موارد افتراق خوش خیم یا بدخیمی تومور نیازمند دقت بسیاری موارد افتراق خوش خیم یا بدخیمی تومور نیازمند دقت بالا در استفاده از معیارهای آناتومیک و بالینی است.

تمایز و آنایلازی۳

میزان شباهت (ریخت شناختی و عملکردی) نئوپلاسمها به سلولهای پارانشیمی منشأ آنها، منعکسکننده تمایز نئوپلاسمها است. فقدان تمایز را، آناپلاژی نیز مینامند. به طور کلی، تومورهای خوشخیم، متشکل از سلولهای به خوبی تمایز یافتهاند که به میزان زیادی به کمپارتمانهای طبیعی شباهت دارند. یک لیپوم از سلولهای چربی بالغی تشکیل شده است که حاوی واکوئولهای سیتوپلاسمی چربی هستند. یک کندروم از سلولهای غضروفی بالغی ساخته شده است که ماتریکس غضروفی معمول را سنتز میکنند. در تومورهای خوشخیم به خوبی تمایز یافته، میتوز معمولاً نادر است و هیئت طبیعی دارد. بهطور متضاد، در حالی که در نئوپلاسمهای بدخیم طیف به وسیعی از تمایزهای سلولهای پارانشیمی رخ میدهد، این نئوپلاسمها اغلب تغییرات ریختشناسیای را بروز میدهند که نئوپلاسمها اغلب تغییرات ریختشناسیای را بروز میدهند که



شعکل ۳-۶ کارسینوم تمایزیافته سلول سنگفرشی پوست. سلولهای توموری تا حد زیادی مشابه سلولهای اپسی تلیال سنگفرشی طبیعی هستند، و دارای پلهای بین سلولی و مکانهایی از تجمع کراتین (پیکان) می باشند.

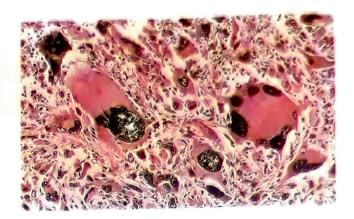
ماهیت بدخیم این نئوپلاسمها را شکل می دهد. در سرطانهای به خوبی تمایز یافته، این ویژگیها ممکن است نسبتاً بطئی باشند (شکل ۳–۶). برای مثال، آدنوکارسینومهای کاملاً تمایز یافته تیروئید می توانند دارای فولیکولهایی با ظاهر طبیعی نیز باشند و پتانسیل بدخیمی آن تنها توسط تهاجم به بافتهای موضعی و یا متاستاز عیان می شود. با این حال، مقدار بافت همبند استروما قوام یک بدخیمی را تعیین می کند. در برخی سرطانها استرومای فیبروی فراوان و متراکم (دسموپلازی) ایجاد می شود که آنها را تبدیل به تومورهایی سخت ("سیروزی") می کند.

نئوپلاسمهای بدخیمی که متشکل از سلولهای تمایزنیافته میباشند آناپلاستیک گفته می شوند. عدم تمایز، یا آناپلازی، بیانگر بدخیمی است. اصطلاح آناپلازی به طور تحتاللفظی به معنای «شکلگیری قهقرایی» است. این به طور ضمنی به معنای تمایززدایی بی ازدسترفتن تمایز ساختاری و کارکردی سلولهای طبیعی است. با این حال، امروزه معلوم شده است که سرطانها از سلولهای بنیادی موجود در بافتها منشأ می گیرند، بنابراین عدم تمایز، به جای تمایززدایی سلولهای تخصص بنابراین عدم تمایز، به جای تمایززدایی سلولهای تخصص یافته، مسئول بروز تومورهای تمایز نیافته است.مطالعات اخیر نشان داده است که طی فرآیند سرطانزایی، تمایززایی سلولهای به ظاهر بالغ نیز رخ می دهد. سلولهای آناپلاستیک، اغلب ویژگیهای ریختشناسی زیر را خود نشان می دهند.

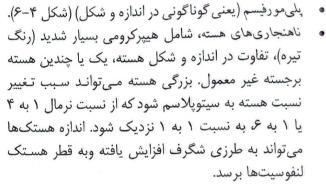
¹⁻ choristoma 2- heterotopic rest

³⁻ differentiation and anaplasia

⁴⁻ dedifferentiation



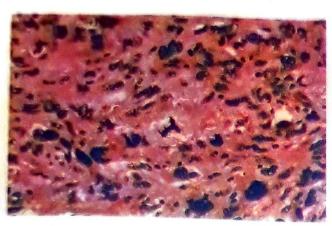
شکل ۴-۶ تومور بدخیم پلئومورف (رابدومیوسارکوم). به چند شکلی چشمگیر سلولی و هستهای، هسته های پررنگ و سلولهای غول آسای توموری توجه کنید.



- سلولهای توموری غول آسا ممکن است تشکیل شود. این سلولها به طرز قابل ملاحظهای از سلولهای مجاور خود بزرگترند و ممکن است یک هسته غول آسا یا چندین هسته داشته باشند.
- میتوزهای آتپیک می تواند به فراوانی دیده شود. دوکهای متعدد و پرهرجومرج، ممکن است اشکال میتوزهای سه قطبی یا چهار قطبی ایجاد کنند (شکل ۵-۶).
- از دست رفتن قطیت که بیانگر از دست رفتن الگوهای آرایش است، تشخیص این سلولها را از یکدیگر مشکل میسازد. چنین سلولهایی فاقد ساختارهای معمول (نظیر ساختار غدهای یا سنگفرشی مطبق) هستند و به صورت صفحهای رشد میکنند.

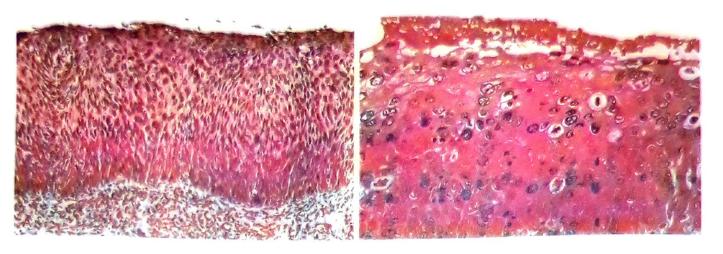
تومورهای به خوبی تمایز یافته، یحتمل ظرفیتهای عملکردی خود را حفظ میکنند، در حالی که احتمال کمی وجود دارد که تومورهای آناپلاستیک عملکردهای تخصصی از خود بروز دهد.

به عنوان مثال نئوپلاسمهای خوشخیم و حتی سرطانهای به خوبی تمایزیافته غدد درونریز اغلب



شکل ۵-۶ جزئیات سلولهای توموری آناپلاستیک با درشتنمایی بالا جهت نشان دادن تنوع در اندازه و شکل سلولی و هستهای. سلول برجستهای که در قسمت مرکزی شکل قرار دارد دارای یک دوک نابهنجار سهقطبی است.

هورمونهای مشخص کننده منشأشان را ترشح می کنند. به طور مشابه کارسینومهای به خوبی تمایزیافته سلول سنگفرشی کراتین تولید میکنند (شکل ۳–۶) و کارسینومهای هپاتوسلولار به خوبی تمایزیافته نیز به طور مشابهی صفرا ترشح می کنند. در سایر موارد، اعمال غیرقابل پیشبینی رخ میدهد. برخی سرطانها ممكن است پروتئينهاي جنيني توليد كنند كه توسط سلولهای همسان در بالغین تولید نمی شوند. سرطانهایی که از منشأ غير درون ريز هستند مى توانند هورمون هاى نابحا (اکتوپیک) تولید کنند. به طور مثال، برخی کارسینومهای ریه هـورمون أدرنـوكورتيكوتروپيك (ACTH)، هـورمون شـبه پاراتیروئید، انسولین، گلوکاگون و سایر هورمونها را تولید مى كنند. درمورد اين پديدهها مجدداً به جزئيات بحث خواهد شد. پیش از آن که موضوع تمایز و آناپلازی را رها کنیم، باید دیسپلازی ا مورد بحث قرار دهیم، اصطلاحی که برای توصیف تكثیر نامنظم اما غیرنئوپلاستیک به کار میرود. دیس پلازی عمدتاً در اپی تلیومها دیده می شود و عبارت است از از دست رفتن یکدستی سلولهای منفرد، و نیز ازدسترفتن جهتگیری ساختاری آنها. سلولهای دیسپلاستیک چندشکلی (تنوع در اندازه و شکل) قابل ملاحظه ای از خود نشان ڈاده و اغلب هستههایی دارند که رنگ پذیری زیادی داشته (پررنگ) و نسبت به اندازه سلول بهطور غیرطبیعی بزرگ میباشند. اشکال میتوزی فراوان تر از حد معمول هستند. غالباً این میتوزها در موقعیتهای غیرطبیعی در درون اپی تلیوم پدیدار می شوند. بدین ترتیب، در



شعکل ۶-۶ کارسینوم درجا. (A) با بزرگنمایی کم، کل ضخامت اپی تلیوم دیده می شود که با سلولهای دیس پلاستیک آتیپیک جایگزین شده است. تمایز منظم سلولهای سنگفرشی دیده نمی شود. غشاء پایه دست نخورده است و هیچ توموری در استرومای زیر اپی تلیومی نست. (B) در نمای با بزرگنمایی بالا از منطقه ای دیگر، فقدان تمایز نرمال، پلومورفیسم هسته ای و سلولی قابل ملاحظه و اشکال میتوزی متعدد دیده می شود. غشاء پایه دست نخورده در این مقطع قابل مشاهده نیست.

اپی تلیوم مطبق سنگفرشی دیسپلاستیک، میتوزها محدود به لایههای قاعدهای (جایی که به طور طبیعی دیده می شوند) نبوده، بلکه ممکن است در همه سطوح و حتی در سلولهای سطحی پدیدار شوند. هر چومرج ساختاری چشمگیری وجود دارد. مثلاً، بلوغ تدریجی معمول سلولهای بلند موجود در لایه قاعدهای به سلولهای سنگفرشی مسطح شده موجود بر روی سطح ممکن است از دست رفته و توسط به همریختگی نامنظمی از سلولهای تیره رنگ با ظاهر قاعدهای جایگزین شود. هنگامی که تغییرات تیره رنگ با ظاهر قاعدهای جایگزین شود. هنگامی که تغییرات دیسپلاستیک چشمگیر بوده و تمام ضخامت اپی تلیوم را درگیر کرده باشند، به این ضایعه کارسینوم درجا، یک مرحله کرده باشند، به این ضایعه کارسینوم درجا، یک مرحله پیش تهاجمی از سرطان، اطلاق می شود (شکل ۶-۶).

مهم است که توجه داشته باشیم دیسپلازی معادل سرطان نیست. دیسپلازیهای خفیف تا متوسطی که تمام ضخامت اپی تلیوم را درگیر نکرده باشند، گاهی بهطور کامل پسرفت میکنند، خصوصاً اگر عامل مولد برطرف شده باشد. با این حال، دیسپلازی اغلب در مجاورت نئوپلاسمهای بدخیم دیده می شود (به عنوان مثال در افراد سیگاری مبتلا به سرطان ریه) وجود دیسپلازی بیانگر افزایش ریسک ایجاد سرطان است.

تهاجم موضعي

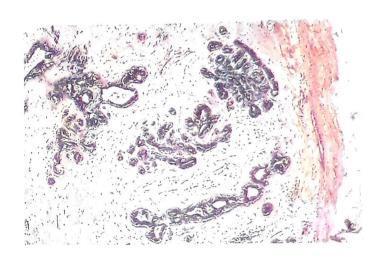
رشد سرطانها با ارتشاح پیشرونده، تهاجم و تخریب بافتهای اطراف همراهی دارد. در حالی که اغلب تومورهای خوشخیم، به صورت تودههای توسعه یافته از بافت اصلی و چسبیده به آن، رشد میکنند و در مکانهایی که از آن منشأ گرفتهاند لوکالیزه باقی

میمانند. از آنجایی که تومورهای خوشخیم به آرامی توسعه مى يابند، معمولاً حلقه اى از بافت فيبروز فشرده شده را ايجاد می کنند (شکلهای ۷–۶ و ۸–۶). این کیسول عمدتاً از ماتریکس خارج سلولی تشکیل شده است که توسط سلولهای استرومایی نظیر فیبروبالاستها ایجاد می شود. این سلولهای استرومایی خود توسط آسیب هیپوکسیک سلولهای پارانشیمی (در نتیجه فشار تومور در حال توسعه) فعال می شوند. کیسول دار شدن، تومور را مجزا و قابل جابهجایی (غیر ثابت) می سازد به نحوی که به وسیله اکسیزاسیون جراحی قابل برداشت است. اما توجه داشته باشید که همه نئوپلاسمهای خوش خیم کپسول دار نیستند. به عنوان مثال، ليوميوم رحم به وسيله لايه نازكي از ميومتر نرمال، از ماهیچه صاف اطراف مجزا شده است، اما کیسول ندارد. تعداد کمی از تومورهای خوشخیم، نه کپسول دارند و نه از بافت اطراف مجزا شدهاند؛ این حالت بخصوص درمورد نئوپلاسمهای عروقی نظیر همانژیومها محتمل است (دشواری اکسیزاسیون این نئوپلاسمها به همین دلیل است). بیان این استثناها به این علت است که توجه داشته باشیم، اگرچه کیسول دار شدن در تومورهای خوشخیم یک قانون است اما نبود کیسول به معنای بدخيم بودن تومور نيست. متأسفانه تومورها هميشه به قوانين وضع شده توسط انسانها پایبند نیستند! و چنین استثناهایی را به کرات در این فصل مشاهده خواهیم کرد.

در کنار متاستاز، تهاجم ویژگیای است که به طرز قابل

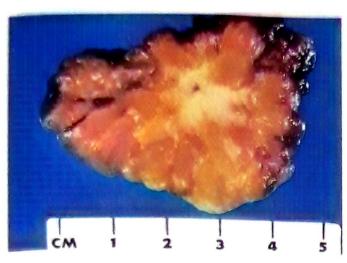


شعکل ۷-۶ فسیبروآدنوم پستان. تسومور کسوچک کسپسولدار و قهوهای رنگ، از بافت پستانی که سفیدتر است به وضوح قابل تشخیص می باشد.



شیکل ۸-۶ نمای میکروسکوپی فیبروآدنوم پستانی که در شکل ۷-۱ دیده می شود. کپسول فیبرو (پایین) حدود تومور را به طور کاملاً مشخصی از بافت اطراف جدا می سازد.

اعتمادی سرطانها را از تومورهای خوشخیم افتراق می دهد (شکلهای ۹-۶ و ۱۰-۶). سرطانها فاقد کیسولهای مشخصاند. مواقعی وجود دارد که به نظر می رسد تومور بدخیمی که رشد آهستهای دارد توسط بافت استرومای اطراف احاطه شده است اما بررسیهای میکروسکوپی روشن میسازد که استطالههای ظریف خرچنگ شکلی از تومور بدخیم، حاشیه تومور را سوراخ کرده و به ساختارهای اطراف ارتشاح یافته است. این نحوه رشد ارتشاحی، الزامی ایجاد میکند که هنگام جراحی اکسیزاسیون تومور بدخیم، حاشیه عریضی از بافت نرمال اطراف را هم برداریم. پاتولوژیستها رفت حاشیههای برداشته شده را بررسی میکنند تا اطمینان یابند که که عاری از سلولهای برداشی هستند (حاشیه یاک).



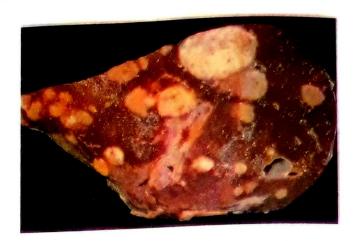
شمکل ۹-۶ برش مقطعی کارسینوم مهاجم مجرایی پستان. این ضایعه به ماده پستانی اطراف ارتشاح یافته و آن را به سمت خود سیکشد و ممکن است در لمس به سختی سنگ باشد.



شعکل -8 نمای میکروسکوپی کارسینوم پستان که در شکل -8 نشان داده شده است، حاکی از تهاجم به استرومای پستان و چربی توسط گروهها و رشتههایی از سلولهای توموری است (با شکل -8 مقایسه کنید). به فقدان کپسول مشخص توجه کنید.

متاستان

متاستاز گسترش تومور به مناطقی است که به لحاظ فیزیکی از محل اولیه تومور گسسته و جدا است. متاستاز ویژگی تومورهای بدخیم است و تومورهای خوشخیم متاستاز نمی دهند. متهاجم بودن سرطانها به آنها امکان می دهد که وارد عروق خونی، لنفاتیکها و حفرههای بدن شود و فرصت گسترش یافتن را به دست آورد (شکل ۲۱–۶). حدوداً ۳۰٪ از افرادی که به تازگی تومورهای توپر (به استثناء سرطانهای پوستی غیر از ملانوم) در آنها تشخیص داده شده است با متاستاز بالینی آشکار مراجعه می کنند.



شعل ۱۱-۶ کبدی که سرطان متاستاتیک به صورت برآمدگی سطح آن را پوشانده است.

عموماً، نئوپلاسم اولیه هر چه آناپلاستیکتر و بزرگتر باشد، احتمال گسترش متاستاتیک بیشتر است. بااینحال، استثناءهای فراوانی وجود دارند. مثلاً، سرطانهای فوقالعاده کوچکی شناخته شدهاند که متاستاز میدهند، و برعکس، برخی ضایعات بزرگ بدقیافه ممکن است گسترش نیافته باشند. اگر چه همه تومورهای بدخیم میتوانند متاستاز دهند اما امکان وقوع متاستاز در برخی، پایین است. به عنوان مثال، سرطان سلول پایهای در برخی، پایین است. به عنوان مثال، سرطان سلول پایهای دارند اما به ندرت متاستاز میدهند. در نتیجه مشهود بالایی دارند اما به ندرت متاستاز میدهند. در نتیجه مشهود است که گاهی ویژگیهای تهاجم موضعی و متاستاز، قابل است که گاهی ویژگیهای تهاجم موضعی و متاستاز، قابل

تومورهای خاصی به نام لنفومها و لوکمیها (گاهی سرطانهای خونی هم به آنها میگویند)، از سلولهای خونسازی مشتق میشوند که در حالت عادی نیز توانایی ورود به خون و سفر به مناطق دور دست را دارند، در نتیجه بجز برخی استثناها لنفومها و لوکمیها هنگام تشخیص منتشراند و همیشه بدخیم در نظر گرفته میشوند.

نئوپلاسمهای بدخیم از طریق یکی از این سه مسیر منتشر می شوند: (۱) کاشته شدن در درون حفرات بدن، (۲) گسترش خونی. هرچند کاشت مستقیم سلولهای تـوموری (اَنگونه که، مثلاً، بر روی وسایل جراحی یا دستکشهای جراح وجود دارد) از لحاظ نظری ممکن است رخ دهد، اما خوشبختانه این امر در طب بالینی فوق العاده نادر بوده و در هر صورت یک روش مصنوعی انتشار است. کاشتهشدن سرطانها هنگامی رخ می دهد که نئوپلاسمها یک حفره طبیعی بدن را مورد تهاجم قرار دهند. کارسینوم کولون ممکن است به جدار روده نفوذ کرده و در محلهای دوردست موجود در حفره صفاقی مجدداً کاشته شود. توالی مشابهی ممکن است به همراه صفاقی مجدداً کاشته شود. توالی مشابهی ممکن است به همراه

سرطانهای ریه در حفرات جنبی رخ دهد. این روش انتشار به ویژه مشخصه سرطانهای تخمدان است، که اغلب به گونهای گسترده سطوح صفاقی را می پوشانند. این کاشتها ممکن است همه سطوح صفاقی را به معنای واقعی کلمه لعاب دهند اما با این وجود بافتهای زیرین اندامهای زیرین تهاجم قرار ندهند. این نمونهای است از توانایی کاشته شدن مجدد در جای دیگر که به نظر می رسد مجزا از ظرفیت تهاجم باشد. نئوپلاسمهای دستگاه عصبی مرکزی، از قبیل مدولوبلاستوم یا اپاندیموم، ممکن است به بطنهای مغزی نفوذ کرده و توسط مایع مغزی ـ نخاعی حمل شوند تا بر روی سطوح مننژی، خواه در درون مغز و خواه در نخاع، مجدداً کاشته شوند.

گسترش لنفاوی بیشتر تیپیک کارسینوم است، در حالی که روش خونی توسط سارکومها ترجیح داده می شود. با این حال، ارتباطات متعدد متقابلی میان دستگاههای لنفاوی و رگی وجود دارند و از این رو همه اشکال سرطان ممکن است از طریق یکی از این دو دستگاه یا هر دو منتشر شوند. طرح درگیری گره لنفی عمدتاً به محل نئویلاسم اولیه و مسیرهای لنفاوی طبیعی زهکشی آن محل بستگی دارد. بدین ترتیب، کارسینومهای ریه که از گذرگاههای تنفسی برمیخیزند نخست به گرههای لنفی منطقهای برونشی و سیس به گرههای تراکئوبرونشیال و ناف ریه متاستاز می دهند. کارسینوم یستان معمولاً از یک چهارم فوقانی خارجی منشأ گرفته و ابتدا به گرههای زیربغلی کمسترش می یابد. ضایعات ودیال بستان ممکن است از طریق جدار قفسه سینه به گرههایی که در امتداد شریان پستانی داخلی قرار دارند زهکشی شوند. بنابراین، در هر دو مورد گرههای فوق و تحت ترقوهای ممكن است توسط توموركاشته شوند. در برخى موارد به نظر میرسد که سلولهای سرطانی از مجاری لنفاوی موجود در درون گرههایی که در مجاورت بلافصل آنها قرار دارند، گذشته و در گرههای لنفی بعدی به دام افتاده، متاستازهایی موسوم به "متاستازهای پرشی" ایجاد مینمایند. درواقع، این سلول ها ممکن است از همه این گرههای لنفی گذشته و در نهایت از طریق مجرای توراسیک به بخش عروقی برسند.

یک «غده لنفی پیش تاز^۳» اولین غده لنفی منطقه ای است که جریان لنف تومور اولیه را دریافت میکند. این محل را می توان با تزریق رنگ آبی یا عوامل نشان دار، مشخص نمود. نمونه برداری از غدد لنفی پیش تاز امکان تعیین گسترش تومور را فراهم می آورد و برای برنامه ریزی درمان به کار می رود.

باید خاطرنشان کرد که هرچند بزرگشدن گرههای موجود

¹⁻ seeding 2- axillary

³⁻ sentinel lymph node

در مجاورت یک نئوپلاسم اولیه باید قویا شک به گسترش متاستاتیک را برانگیزد، اما همیشه به معنای درگیری سرطانی نمیباشد. فرآوردههای نکروتیک نئوپلاسم و آنتیژنهای توموری اغلب تغییراتی واکنشی، از قبیل بزرگی و هیپرپلازی فولیکولها (لنفادنیت) و تکثیر ماکروفاژهای موجود در سینوسهای زیرکیسولی (هیستوسیتوز سینوسی)، در این گرهها ایجاد میکنند. درنتیجه تأیید وجود تومور در گرههای لنفی بزرگ شده توسط روشهای هیستوپاتولوژیک الزامی است.

گسترش خونی مسیر ارجح برای سارکومهاست، اما کارسینومها به هیچ وجه ابایی از به کارگیری آن ندارند. همانگونه که می توان انتظار داشت، سرخرگها نسبت به سیاهرگها با سهولت کمتری قابل نفوذ هستند. در تهاجم سیاهرگی، سلولهای حمل شده توسط خون، از جریان درناژ سیاهرگی محل نئوپلاسم پیروی می کنند. و اغلب سلولهای توموری در لولین بستر مویرگی ای که با آن مواجهه می شوند، به دام می افتند. قابل فهم است که، کبد و ریهها محلهای نانویه ای باشند که بایشترین فراو آنی در این گونه انتشار خونی در گیر می شوند چرا که همه زهکشی منطقه باب به کبد جریان می یابد و همه خون اجوفی به ریهها جاری می شود. سرطانهای برخاسته از خون اجوفی به ریهها جاری می شود. سرطانهای برخاسته از محلهایی که در مجاورت نزدیک با ستون مهرهها قرار دارند معلی از طریق شبکه اطراف مهرهای ۴ آمبولیزه می شوند؛ این مسیر احتمالاً در متاستازهای فراوان مهرهای کارسینومهای مسیر احتمالاً در متاستازهای فراوان مهرهای کارسینومهای تیروئید و پروستات دخیل می باشد.

برخی کارسینومها گرایش به رشد در درون سیاهرگها دارند. کارسینوم سلول کلیوی اغلب سیاهرگ کلیوی را مورد تهاجم قرار می دهد تا به گونهای مارمانند در امتداد بزرگ سیاهرگ زیرین به طرف بالا رشد کرده و گاهی به سمت راست قلب برسد. کارسینومهای سلول کبدی اغلب به ریشههای کوچک کبدی و باب نفوذ می کنند تا در درون آنها به درون مجاری سیاهرگی اصلی رشد نمایند. قابل ملاحظه است که این گونه رشد درون سیاهرگی ممکن است با انتشار گسترده همراه نباشد.

مشاهدات بسیاری حاکی از آن است که صرف تمرکز آناتومیک نئوپلاسم و مسیرهای طبیعی زهکشی (درناژ) سیاهرگی، توزیع عمومی متاستازها را به طور کامل توجیه نمی نمایند. مثلاً کارسینوم پروستات ترجیحاً به استخوان گسترش می یابد. کارسینومهای برونکوژنیک معمولاً غدد فوق کلیوی و مغز را درگیر می کنند و نوروبلاستومها به کبد و استخوانها گسترش می یابند. برعکس، ماهیچههای اسکلتی به ندرت محل تهنشستهای ثانویه می باشند. اساس احتمالی ندرت محل تهنشستهای ثانویه می بافت سلولهای توموری در

یکی از بخشهای آتی مورد بحث قرار میگیرد. بنابراین ویژگیهای متعدد تومورها (شکل ۱۳–۶) معمولاً اجازه تمایز نئوپلاسمهای خوشخیم و بدخیم را میدهد.

اخلاصه

مشخصات تومورهای خوشخیم و بدخیم

- تومورهای خوشخیم و بدخیم را می توان براساس درجه تمایز، سرعت رشد، تهاجم موضعی و انتشار دوردست افتراق داد.
- تومورهای خوشخیم مشابه بافت منشأ گیرنده بوده و به خوبی تمایز یافتهاند. تومورهای بدخیم بهطور مختصر یا کامل نامتمایز هستند (آناپلاستیک).
- تومورهای خوشخیم رشد آهستهای دارند در حالی
 که تومورهای بدخیم بهطور کلی از رشد سریعتری
 برخوردارند.
- تومورهای خوشخیم به خوبی محدود شده و دارای کپسول هستند؛ تومورهای بدخیم محدود نشدهاند و به بافتهای طبیعی اطراف تهاجم دستاندازی کردهاند.
- تومورهای خوشخیم در محل لوکالیزه هستند در حالی که تومورهای بدخیم تهاجم موضعی داشته و به نواحی دوردست متاستاز دادهاند.

همەگىرىشىناسى

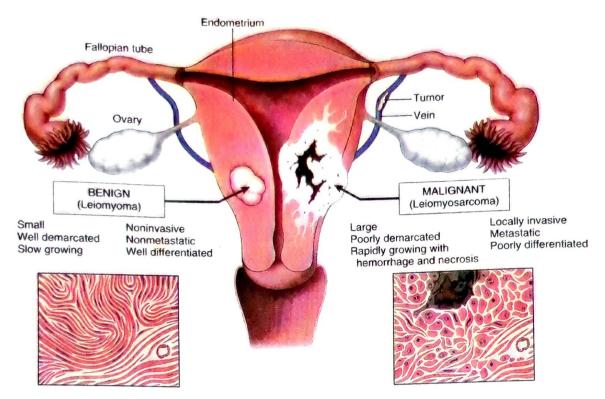
همه گیری شناسی سرطان کمک چشمگیری به آگاهی از خاستگاه سرطان مثلاً، این مفهوم امروزه کاملاً جا افتاده که کشیدن سیگار ارتباط علی و معلولی با سرطان ریه دارد عمدتاً از بررسیهای همه گیرشناختی منشأ گرفت. مقایسه میزان بروز سرطان کولون و طرحهای غذایی در جهان غرب و آفریقا به درک این مطلب منجر شد که چربی موجود در رژیم غذایی و محتوای فیبری آن نقش مهمی در ایجاد این سرطان دارند. بدین ترتیب، می توان از طریق بررسیهای همه گیری شناختی که بدین ترتیب، می توان از طریق بررسیهای همه گیری شناختی که عوامل ویژه مؤثر محیطی، نژادی (احتمالاً ارثی) و فرهنگی را به بروز نئوپلاسمهای خاص ربط می دهند بینش عمدهای درباره علل سرطان به دست آورد. به علاوه، برخی بیماریها که با افزایش خطر پیدایش سرطان همراه می باشند (اختلالات پیش

^{1 -} lymphadenitis 2 - hematogenous

⁴⁻ paravertebral plexus

i - Tymphadenn

³⁻ caval



شكل ۱۲-۶ مقايسه يك تومور خوشخيم ميومتر (ليوميوم) با يك تومور بدخيم با خاستگاه مشابه (ليوميوساركوم).

نئوپلاستیک) نیز سرنخهایی درباره بیماریزایی سرطان در اختیار ما قرار می دهند. در بحث زیر نخست میزان کلی بروز سرطان را به طور خلاصه بیان خواهیم کرد تا بینشی درباره اهمیت مسئله سرطان به دست آوریم و سپس برخی عوامل مرتبط با بیمار و محیط را که بر استعداد ابتلا به سرطان مؤثر می باشند، مرور می کنیم.

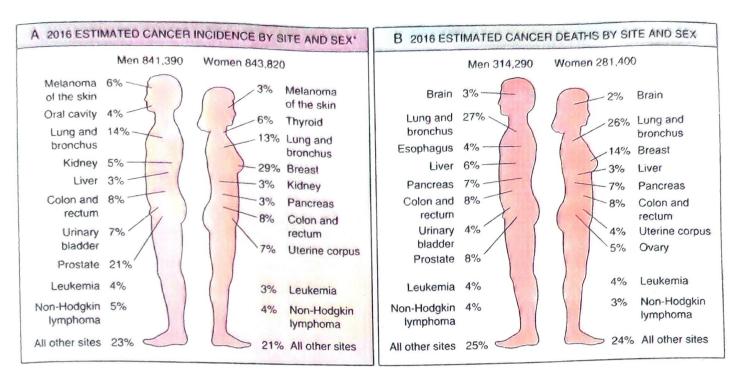
ميزان بروز سرطان

در سال ۲۰۱۲، WHO اعلام کرد که در حدود ۱۴/۱ میلیون سرطان جدید در این سال رخ داده است و منجر به ۸/۲ میلیون مرگ شده است (در حدود ۲۲۵۰۰ مرگ در هر روز). به علاوه از انجایی که جمعیت در حال افزایش است، با توجه به میزان مرگ و میر فعلی، WHO پیشربینی کرده است که در سال ۲۰۳۵، تعداد موارد سرطان به ۲۴ میلیون و تعداد موارد مرگ و میر به ۱۴/۶ میلیون نفر برسد. میتوان براساس اطلاعات بروز و مرگومیر ملی ۱۰ در خصوص احتمال ایجاد یک نوع خاص از سرطان، آیندهنگری کرد. در ایالات متحده، تخمین رده میشود سرطان و که در سال ۲۰۱۶، حدود ۱۶/۶ میلیون موراد جدید سرطان و که در سال ۲۰۱۶، حدود ۱۶/۶ میلیون موراد جدید سرطان و شیوع شایعترین انواع سرطان، به همراه اطلاعاتی از کشندهترین شیوع شایعترین انواع سرطان، به همراه اطلاعاتی از کشندهترین

طی چندین دهه میزان مرگ ناشی از بسیاری از سرطانها تغییر کرده است. از ۱۹۹۵، میزان بروز سرطان در مردان و زنان نسبتاً ثابت بوده است اما میزان مرگ در اثر سرطان در مردان حدود ۲۰٪ و در زنان حدود ۱۰٪ کاهش یافته است. ۸۰٪ کاهش مرگ در اثر سرطان در مردان، به علت کاهش مرگ در سرطان ریه، پروستات و کولون است و در خصوص زنان، ۶۰٪ کاهش به علت کاهش مرگ در سرطان یستان و کولورکتال است. کاهش مصرف تنباکو، عامل کاهش مرگومیرهای ناشی از سرطانهای مصرف تنباکو، عامل کاهش مرگومیرهای ناشی از سرطانهای ریه است، در حالی که بهبود فرآیندهای تشخیص و درمان، عامل کاهش مرگومیر سرطانهای کولورکتال، پستان (زنان) و پروستات است.

همچنین در ایالات متحده، طی نیم قرن گذشته، شدیدی در میزان مرگ ناشی از سرطان سرویکس و معده رخ داده است. کاهش سرطان سرویکس به طور مستقیم، با استفاده گسترده تست اسمیر پاپانیکولا (PAP) ارتباط دارد. ممکن است طی سالهای آتی با گسترش واکسن پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) این سرطان بهطور کلی ریشه کن شود. علت کاهش مرگ ناشی از سرطان معده، نامشخص است؛ ممکن است ناشی از کاهش مواجهه باکارسینوژنهای غذایی نامعلوم باشد.

١- مقصود ايالات متحده است ـ مترجم.



شعکل ۱۳-۶ میزان بروز و میزان مرگ ومیر سرطان برحسب محل و جنسیت. در ایالات متحده به استثنای BCC پوست و کارسینومهای insitu (بجز مثانه).

عوامل جغرافيايي و محيطي

به نظر می رسد که مواجهات محیطی، عامل خطر اصلی در بسیار سرطانهای رایج هستند و این امر به ما میگوید که درصد بالایی از سرطانها قابل پیشگیری است. انچه که این مقادیر را تأیید می کند، تفاوتهای جغرافیایی است که در میزان مرگ ناشی از اشكال اختصاصى سرطان وجود دارد. به عنوان مثال، ميزان مرگومیر سرطان پستان در ایالات متحده و اروپا، تقریباً ۴ تا ۵ برابر بیشتر از ژاپن است. برعکس، میزان مرگ ناشی از کارسینوم معده، هم در زنان و هم در مردان، در ژاین حدوداً هفت براب ایالات متحده است. کارسینوم سلول کبدی در ایالات متحده نسبتاً ناشایع بوده اما در میان بسیاری از جمعیتهای بومی أفريقايي سرطان كشنده شماره يك است. تقريباً همه شواهـد حاکی از آن است که خاستگاه این تفاوتهای جغرافیایی بیشتر محیطی است تا ژنتیکی. مثلاً، میزان مرگومیر ناشی از برخی اشکال سرطان در نیسئیها (نسل دوم ژاپنیهای ساکن ایالات متحده) حدفاصل بین اهالی ژاپن و آمریکاییهای اصیلی است که از چندین نسل قبل در ایالات متحده زندگی میکردهاند. این دو میزان با گذشت هر نسل به هم نزدیکتر می شوند.

سرطانزاهای محیطی هیچگونه کمبودی ندارند. اینها در محیط اطراف، در محل کار، در غذا و در عادات شخصی نهفته میباشند. این مواد ممکن است به اندازه نور آفتاب جهان شمول بوده، به ویژه در محیطهای شهری یافت شده (مثلاً مانند

آزبست)، یا محدود به یک حرفه خاص باشند (جدول ۲-۶). مهم ترین مواجهات محیطی مرتبط با سرطان عبارتند از:

- و رژیم غذایی. تصور می شود که برخی فرمهای رژیم غذایی، اثرات زمینه ساز دارند. فراتر از این، چاقی که در حال حاضر در ایالات متحده اپیدمی است، با خطر نسبتاً افزایش یافته ایجاد انواع مختلفی از سرطانها همراهی دارد.
- استعمال دخانیات، خصوص سیگار در سرطان دهان، حلق، حنجره، مری، پانکراس، مثانه و بیشتر از همه ریه، مؤثر دانسته شده است. ۹۰٪ مرگهای سرطان ریه با استعمال دخانیات مرتبط است.
- مصرف الکل. سوء مصرف الکل، یک عامل خطر مستقل برای سرطانهای اروفارنکس، حنجره، مری و کبد (به علت سیروز الکلی) است. به علاوه مصرف هم زمان تنباکو و الکل، به صورت سنرژیک سبب افزایش خطر ایجاد سرطانهای مجرای تنفسی و گوارشی فوقانی می شود.
- سابقه تولیدمثلی. شواهد قویای وجود دارد که مصرف طولانی مدت استروژن (خصوصاً در صورتی که همراه با پروژسترون نباشد) میزان خطر ایجاد سرطان اندومتر و پستان را افزایش میدهد (هر دو مورد، بافتهاییاند که به استروژن پاسخ میدهند).
- عو امل عفونی. تخمین زده میشود که عوامل عفونی، عامل حدود ۱۵٪ سرطانها در سراسر جهاناند.

حدول ۲-۶ سرطانهای شغلی

	محلی از سرطان در انسان که شواهد معقولی برای آن وجود	عوامل یا گروههایی از
وقوع یا مصرف معمول	دارد	عوامل
فرآورده جنبی گداختن فلزات. جزئی از آلیاژها، وسایل الکتریکی و نیمهرسانا، داروها	ريه، پوست	أرسنيك و تركيبات أن
و آفت کش ها، قارچ کش ها و محلول های ضدعفونی حیوانی		
به علت مقاومت در برابر آتش، گرما و اصطکاک، سابقاً جهت مصارف بسیاری مورد		آزېست [پنبهنسوز]
استفاده قرار میگرفت؛ هنوز در ساختمانهای موجود و نیز البسه ضداتش، مواد	مزوتليوم	
مالشی (یعنی لنت ترمز)، کاغذهای زیرفرشی و پوشاننده بام، و کاشیهای کف خانه		
دیده میشود.		
جزء ا <mark>صلی نفت سبک</mark> . هرچند از مصرف آن به عنوان حلال ممانعت به عمل می آید،	لوکمی میلوئید حاد	بنزن
ا <mark>ما کاربردهای</mark> بسیاری در چاپ و لیتوگرافی، رنگ، لاستیک، خشکشویی، چسبها		
و روکشها و مواد شوینده و جود دارند. سابقاً به طور گسترده ای به عنوان حلاَل و بُخور.		
ضدعفونی به کار میرفت.		
سوخت موشک و وسایل نقلیه فضایی. ماده سختکننده برای آلیاژهای فلزی سبک	ريه	برليوم و تركيبات آن
وزن، به ویژه در کاربردهای هوایی ـ فضایی و راکتورهای هستهای.		
مصارف شامل رنگدانهها و فسفرهای زرد. در سیم لحیم یافت می شود. مورد استفاده	پروستات	کادمیوم و ترکیبات آن
در باتریها و به عنوان آلیاژ و در ورقهها و روکشهای فلز <i>ی.</i>		
جزئی از آلیاژهای فلزی، رنگها، رنگدانهها و مواد نگاهدارنده	ريه	تركيبات كروم
ورقه نیکلی. جزئی از آلیـاژهای آهـن، سـرامـیکها و بـاتریها. فـرآورده جـنبی	ریه و اروفارنکس	تركيبات نيكل
جوشکاری فولاد ضدزنگ با قوس الکتریکی		
در اثر واپاشی کانیهای حاوی اورانیوم. می تواند خطری جدی در معادن سنگ و	ريه	رادون و فـــرآوردههـای
معادن زیرزمینی باشد		واپاشی (decay) آن
ماده سردکننده. مونومر برای پلیمرهای وینیل. چسب بـرای پـلاستیکها. سـابقاً	آنژیوسارکوم کبدی	كلريد وينيل
آئروسول «بی اثر» مولد فشار در محفظهای پرفشار بود.		

سن و سرطان

عموماً، فراوانی سرطان با گذشت عمر افزایش می یابد. بیشتر مرگومیر ناشی از سرطان بین سنین ۵۵ و ۷۵ سالگی رخ می دهد و سپس، همراه با مبنای جمعیتی، بعد از ۷۵ سالگی کاهش می یابد. میزان بروز فزاینده با گذشت سن را می توان با تجمع جهشهای پیکرهای مرتبط با ظهور نئوپلاسمهای بدخیم رکه بعداً مورد بحث قرار می گیرد) توجیه کرد. کاهش کفایت ایمنی که با سالخوردگی همراه است نیز ممکن است یکی از عوامل باشد.

اگرچه سرطانها بیشتر در بزرگسالان رخ می دهند، اما عامل حدود ۱۰٪ از همه موارد مرگ در میان کودکان زیر ۱۵ سال نیز می باشند (فصل ۷). سرطانهای کشنده عمده در کودکان عبارتند از لوسمی، تـ ومورهای دسـ تگاه عـصبی مرکزی، لنفومها، سارکومهای بافت نرم و سارکومهای استخوان. هـمانگونه کـه بعداً مورد بحث قـرار مـی گیرد، بـررسی چندین تـ ومور دوران

کودکی، به ویژه رتینوبلاستوم و تومور ویلمز، بینشهای بدیعی درباره بیماریزایی تغییرشکل بدخیم فراهم ساخته است.

شرايط زمينهساز اكتسابي

اختلالات مرتبط با التهاب مزمن، نقصهای ایمنی و ضایعات پیش سرطانی یا پیشدرآمد (precursor)، از جمله شرایط اکتسابیای هستند که زمینه ساز سرطان میباشند. بسیاری از شرایط التهابی مزمن، بستری مهیا برتای ایجاد تومورهای بدخیماند (جدول ۳–۶). اغلب تومورهای بر آمده از بستر التهاب مزمن، کارسینوماند اما میتوانند مزوتلیوما و انواع مختلف لنفوم نیز باشند. اما بهطور متضاد، شرایط نقص ایمنی، عمدتاً زمینهساز سرطانهای القا شده به وسیله ویروس میباشند، از جمله: انواع خاصی از لنفوم، کارسینوم و برخی خالتهای تکثیری شبه سارکوم.

ضایعات پیش در آمد در مناطقی که اختلال در تمایز

جدول ۴-۶ التهابهای مزمن و سرطان

جدون المراقب المهاجساي مرمن و سرطا		A C. A. C. A
شرايط پاتولوژيک	نئوپلاسم(های) مرتبط	عامل سببشناختي
آزېستوز، سيليکوز	مزو تلیوما، کارسینوم ریه	فیبرهای آزبست، ذرات سیلیکا
بیماری التهابی روده	كارسينوم كولوركتال	
اسكلروز ليكن	کارسینوم سلول سنگفرشی وولو (vulve)	
پانکراتیت	كارسينوم پانكراس	الکلی بودن، جهشهای رده زایا (مانند ژن تریپسینوژن)
كولهسيستيت مزمن	سرطان كيسه صفرا	ا <mark>سیدهای صفراوی، باکتریها،</mark> سنگهای صفراوی
ریفلاکس مری، مری بارت	کارسینوم مری	اسید معده
سندرم شوگرن، تیروئیدیت هاشیمو تو	لنفوم MALT	
اپیستورکیس، کلانژیت	كلانژيوكارسينوم، كارسينوم كولون	کرم پهن کېد <mark>(opisthrchis viverrini)</mark>
گاستریت / زخم	أدنوكارسينوم معده، لنفوم، MALT	هلیکوباکتر پیلوری
هپاتیت ِ	کارسینوم سلول کبدی	ويروس ه <mark>پاتيت B</mark> و/يا C
استئوميليت	کارسینوم سلولهای درناژکننده	عفونت باکتریایی
سرویسیت مزمن	كارسينوم سرويكس	پاپیلوما <mark>ویروس انسانی</mark>
سیستیت مزمن	كارسينوم مثانه	شیستوزومیاز ی س

اپی تلیوم وجود دارد، قرار دارند و با خطر افزایش یافته کارسینوم همراهاند. ممکن است که ثانویه به اختلالات هورمونی یا التهاب مزمن و یا به صورت خودبهخودی ایجاد شوند. آنالیزهای مولکولی نشان داده است که ضایعات پیش سرطانی اغلب برخی از ضایعات ژنتیکی ای که در سرطانهای مرتبط با آنها یافت می شود را دارند. با این حال پیشرفت به سرطان حتمی نیست و مهم است که این ضایعات را شناسایی کنیم، چرا که برداشتن مهم است که این ضایعات را شناسایی کنیم، چرا که برداشتن مهم نیست و آنها، خطر سرطان را پایین می آورد بسیار ضایعات پیش درآمد مختلف توصیف شده است، شایع ترین آنها عبار تند از:

- متاپلازی و دیسپلازی سنگفرشی مخاط برونش که در افراد سیگاری دیده می شود و فاکتور خطری برای سرطان ریه می باشد (فصل ۱۳).
- هاپپریلازی و دیسپلازی آندومتر که در زنانی که تحت تحریک مهار نشده با استروژن قرار میگیرند دیده می شود و عامل خطری برای ابتلا به سرطان آندومتر است (فصل ۱۹).
- لکوپلاکی دهان، ولو یا آلت تناسلی مذکر که می تواند به سوی کارسینوم سلول سنگفرشی پیشروی کند (فصلهای ۱۵، ۱۸ و ۱۹).
- آدنوم ویلوس کولون که با خطر بالای تبدیل به کارسینوم کولورکتال همراه است.

در این زمینه می توان پرسید که «خطر بروز تغییر بدخیم در یک نئوپلاسم خوش خیم چقدر است؟» یا، به بیان دیگر، «آیا

تومورهای خوشخیم پیشسرطانی هستند؟» عموماً پاسخ منفی است، اما قطعاً استثناءهایی وجود دارند، و شاید بهتر باشد که بگوییم هر نوع تومور خوشخیم با میزان خاصی از خطر، از زیاد تا عملاً هیچ، مرتبط میباشد. مثلاً، آدنومهای کولون ضمن بزرگشدن در ۵۰٪ از موارد دستخوش تغییر شکل بدخیم میشوند؛ برعکس، تغییر بدخیم در لیومیومهای رحم فوق العاده نادر است.

ارتباط بين عوامل ژنتيكي و محيطي

در برخی خانوادهها به سبب جهشهای رده زایا که عملکرد ژنهای مهارکننده سرطان (ژنهای سرکوبگر تومور) را مختل میکند، سرطان نوعی خصیصه ارثی است. اما حدود ۹۵٪ سرطانها در ایالات متحده، تکگیر هستند، در مورد این سرطانها، اثر وراثت چیست؟

در حالی که شواهد بیانگر این مطلب هستند که سرطانهای تکگیر به میزان زیادی به عوامل محیطی و اکتسابی منتسب هستند، نبود سابقه خانوادگی، ردکننده وجود یک جزء وراثتی نیست. عوامل ژنتیکی ممکن است میزان خطر سرطانهای القا شده توسط محیط را تغییر دهند. در واقع، افتراق میزان اثرگذاری هر کدام از عوامل ژنتیکی و محیطی دشوار است، چرا که این عوامل معمولاً با هم اثر میگذارند. هنگامی که ایجاد یک تومور تحت اثر همکاریهای کوچک از ژنهای متعدد باشد، این اثرات متقابل بسیار پیچیده میشوند. به علاوه، عوامل ژنتیکی متوانند میزان خطر بروز سرطانهای تحت اثر محیط را هم

تغییر دهند. مثالهای این قضیه، معمولاً شامل تنوعهای ژنتیکی در آنزیمها (مثلاً اجزای سیستم سیتوکروم (p-450) میباشد، که این آنزیمها مواد پروتوانکوژن (پیش سرطانزا) را متابولیزه کرده، و به موادی انکوژن (سرطانزا) تبدیل میکنند.

از طرف دیگر عوامل محیطی می توانند میزان خطر ابتلا به سرطان را حتی در افرادی که ژنهای سرطانی مشخص را به ارث بردهاند تحت تأثیر قرار دهند. به عنوان مثال خطر سرطان سینه در زنان بعد از ۱۹۴۰ که ژنهای جهش یافته ژنهای سرکوبگر تومور BRCA1 یا BRCA2 را به ارث بردهاند، تقریباً سه برابر زنان با ژنهای مشابهی است که قبل از سال ۱۹۴۰ بودهاند؛ احتمالاً به دلیل تغییر رفتار تولیدمثلی یا افزایش چاقی در سالهای اخیر.

خلاصه

همه گيرشنناسي سرطان

- بروز سرطان با سن، نـژاد، عـوامـل جـغرافـیایی تـغییر
 میکند. سرطانها در دو انتهای زندگی شایعترند. تنوع جغرافیایی حاصل تماسهای محیطی گوناگون است.
- اغلب سرطانها تکگیرند اما برخی از آنها خانوادگی میباشند. استعداد ابتلا به سرطان ممکن است اتوزوم غالب یا مغلوب باشد. مورد اول معمولاً به دنبال به ارث رسیدن جهش ژنهای سرکوبکننده تومور است و مصورد دوم با نقایص ساختاری ترمیم DNA همراهست.
- سرطانهای خانوادگی معمولاً دوطرفه و نسبت به سرطانهای تکگیر در سنین پایینتری ظاهر میگردند.
- برخی بیماریهای اکتسابی که اختلالات پیش نئوپلاستیک نامیده میشوند با افزایش خطر ابتلا به سرطان همراهند.

ژنهای سرطان

می توان به حق ادعا کرد که تکثیر آثار نوشته شده درباره اساس مولکولی سرطان آهنگی فراتر از رشد حتی بدخیم ترین تومورها یافته است! بنابراین، قابل درک است که گمشدن در این جنگل روبه رشد اطلاعات آسان باشد. اما مشخص شده است که سرطان بیماری است که به علت جهشهایی در زیر مجموعه ای متشکل از ۲۰ هزار ژن انسانی رخ می دهد. به منظور

آسانسازی، ما به این ژنها، "ژنهای سرطان" میگوییم. در تغییرات ژنتیکی سرطانها، این ژنها دچار جهش میشوند و احتمالاً تغییرات این ژنها است که باعث بروز رفتار بدخیم سلولهای سرطانی میشود. جهشهای مسبب ایجاد ژنهای سرطان، ممکن است به صورت اکتسابی و تحت تأثیر عوامل محیطی نظیر مواد شیمیایی، رادیاسیون و ویروسها یا به صورت خود به خودی و یا به صورت وراثتی ایجاد شوند. اگر خنین جهشهایی منجربه سرطانزایی شود میتوان پیش بینی کرد که هر سلول در هر تومور، جهشهای مشترکی با سلول اولیه کرد که هر سلول در هر تومور، جهشهای مشترکی با سلول اولیه صورت گرفته به وسیله توالییابی ژنی بر روی تمام تومورها، مشخص شده است که این پیشبینی درست است و این امر حمایت محکمی بر این مدعاست که سرطان اساساً یک بیماری شدی است.

صدها ژن سرطان وجود دارد و موارد جدیدی کماکان در حال کشف است. نه تنها شمار این ژنها بسیار است بلکه اکثر آنها نامهایی دارند که مخففهای سخت تلفظیاند که که به خاطر سپردن آنها دشوار است. یک راه برای سادهسازی این پیچیدگی این است که بدانیم این ژنها به چهار کلاس عملکردی تقسیم می شوند:

• انکوژنها ژنهایی هستند که هنگامی که در سلولها بیان می شوند فنوتیپ تغییر شکل یافتهای را القا می کنند. یکی از کشفهای بزرگی که در زمینه سرطان انجام شده است رسیدن به این مفهوم بود که بسیاری از انکوژنها نوع جهش یافته یا بیش از حد بیان شده ژنهای سلولی طبیعی هستند که پروتو انکوژن خوانده می شوند. بیشتر انکوژن های شناخته شده فاکتورهای رونویسی، دخیل در مسیرهای پیامرسانی رشد یا پروتئینهای دخیل در بقای سلول را کد میکنند. این انکوژنها غالب در نظر گرفته میشوند، چراکه جهش یک الل منفرد برای تولید اثر برونکوژنی کافی است. • ژنهای سرکوبکننده تومور ژنهایی هستند که به طور طبیعی از رشد کنترل نشده جلوگیری میکنند و هنگامی که جهش پیدا میکنند یا سلول آنها را از دست میدهد باعث بروز فنوتيپ تغيير شكل يافته مىشوند. معمولاً مىبايست هر دو آلل طبیعی ژن سرکوبکننده تومور آسیب ببینند تا تغییر شکل رخ دهد. ژنهای سرکوبکننده تومور به دو دسته کلی "حاکمان" و "نگهبانان" تقسیم میشوند. "حاکمان" به عنوان ترمزهای مهم تکثیر سلولی عمل میکنند. ژنهای "نگهبان" مسئول حس کردن اَسیب ژنومی هستند. برخی از این ژنها نوعی "پاسخ کنترل اسیب" پیچیده را آغاز و هماهنگ میکنند. این پاسخ سبب توقف

تکثیر می شود و در صورتی که آسیب فراتر از حد ترمیم باشد، آپوپتوز القا می شود.

- رنهایی که آپوپتوز راتنظیم میکنند عمدتاً سبب افزایش بقای سلول میشوند. قابل فهم است که ژنهایی که سبب محافظت سلول از آپوپتوز میشوند اغلب در سلولهای سرطانی بیش از حد بیان میشوند، در حالی که آن دسته که سبب پیشبرد آپوپتوز میگردند، اغلب یا کمتر از حد بیان میشوند یا به لحاظ عملکردی به وسیله جهشها غیرفعال می گردند.
- به این لیست می توان ژنهایی که کنش متقابل سلولهای میزبان و سلولهای توموری را تنظیم می کنند را نیز افزود، چرا که این ژنها در برخی سرطانها به کرات دچار جهش شده یا به لحاظ عملکردی تغییر می یابند. این ژنها به خصوص از آن جهت مهماند که شناسایی سلولهای توموری به وسیله سیستم ایمنی میزبان را کاهش یا افزایش می دهند.

در بسیاری از موارد، جهشهای که ژنهای سرطانی را ایجاد میکنند، به صورت اکتسابی در طول زندگی ایجاد میشوند. با این حال جهشهای مسبب گاهی در رده زایش توارث مییابند و بنابراین در تمام سلولهای بدن حضور داشته و فرد را در معرض خطر بالای ایجاد سرطان قرار میدهد. مفهوم است که در خانوادههایی که این جهشهای رده زایا از نسلی به نسل دیگر انتقال مییابد، سرطان به صورت یک خصیصه ارثی عمل میکند (جدول ۴-۶). جلوتر، در این فصل ما به سندرمهای سرطان خانوادگی مهم و سرطانها و ژنهای مرتبط با آنها خواهیم بر داخت.

در ادامه ضایعات ژنتیکی مختلف که در پس بیان ژن و عملکرد تغییر یافته سرطان وجود دارد را معرفی خواهیم کرد.

ضایعات ژنتیکی در سرطان

تغییرات ژنتیکیای که در سرطانها یافت می شود، از جهشهای نقطهای یک نوکلئوتید منفرد تا ناهنجاریهای وسیعی که سبب تخییر ساختار کروموزم می شود، متفاوت است. در برخی نیئوپلاسمها، نیاهنجاریهای ژنیی، غییر تیصادفی و کاراکتریستیکاند. ناهنجاریهای کروموزومی خاصی در اغلب لوسمیها و لنفومها یافت و همچنین در تعداد روزافزونی از تومورهای غیرهماتوپوئیتیک یافت شده است، در حالی که مشخصه تومورهای دیگر جهشهای نقطهای خاص است. این باور وجود دارد که تمام تغییرات ژنتیکی مکرر، فعالیت یک یا بیشتر از یک ژن سرطانی را به نحوی تغییر می دهد که به بیشتر از یک ژن سرطانی را به نحوی تغییر می دهد که به

	جدول ۴-۶ استعداد ارثی به سرطان
ژن(ها)	استعداد ارثی
	سندرمهاي اتوزوم غالب
RB	رتينوبلاستوم
TP53	ریر. سندرم لی ۔ فرامنی (تومورهای گوناگون)
CDKN2A	ملانوم
APC	سرطان كولون / بليپوز أدنوماتوز
	خانوادگی
NF1,NF2	نوروفیبروماتوز ۱ و ۲
BRCA1, BRCA2	تومورهای پستان و تخمدان
MEN1,RET	نئوپلازیهای متعدد ۱ و ۲
MSH2, MLH1, MSH6	سندرمهای کولون غیر پولیپی ارثی
PTCH1	سندرم کارسینوم سلول قاعدهای خالی
	(Nevoid)

سندرمهای اتوزوم مغلوبِ ترمیم ناقص DNA		
ژنهای گوناگون دخیل در	گزرودرما پیگمنتوزوم	
ترميم برداشت نوكلئو تيد		
ATM	آتاکسی ـ تلانژکتازی	
BLM	سندرم بلوم	
ژنهای گوناگون دخیل در	آنمى فانكوني	
ترميم اتصالات متقاطع		
DNA		

سلولهای درگیر مزیتهای انتخابی میدهد (احتمالاً به وسیله مشارکت در یک یا چند شاه علامت سرطان).

جهشهای مسافر و راننده

در بخشهای پیش رو، به طور مختصر به انواعی از جهشها خواهیم پرداخت که به طور شایع در سرطانها یافت می شود. پیش از آن بایستی به مفهوم مهم جهشهای مسافر و راننده بپردازیم. جهشهای راننده جهشهای اند که عملکرد ژنهای سرطان را تغییر می دهند و بنابراین به طور مستقیم در ایجاد یا پیشرفت سرطان نقش ایفا می کنند. این جهشها معمول اکتسابی اند (و البته گاهی ارثی). جهشهای مسافر، جهشهای اکتسابی و خنثی هستند که رفتار سلولی را تحت تأثیر قرار نمی دهند. از آنجایی که جهشهای مسافر به صورت اتفاقی رخ نمی دهند، این جهشها در سراسر ژنوم پراکندهاند. در حالی که جهشهای راننده تمایل دارند در ژنهای سرطانی به صورت خوشهای قرار بگیرند. امروزه می دانیم که در سرطانها، خصوصا خوشهای قرار بگیرند. امروزه می دانیم که در سرطانها، خصوصا در سرطانهایی که به وسیله مواجهه با کارسینوژنها ایجاد در سرطانهایی که به وسیله مواجهه با کارسینوژنها ایجاد می شود (مانند ملانوم و سرطان ریه مرتبط با سیگار کشیدن)،

جهشهای مسافر بسیار بیش از جهشهای راننده هستند. علی رغم ظاهر بیگناه جهشهای مسافر، ثابت شده است که این جهشها در چندین جا مههاند:

- در خصوص سرطانهای مرتبط با کارسینوژنها، نقش کارسینوژنها مورد شک بود و با آنالیزهای جهش اثبات شد که بیشتر آسیب ژنوم مستقیماً توسط کارسینوژن ایجاد می شود. به عنوان مثال، پیش از توالی یابی ژنومهای ملانوم، نقش علّی نور آفتاب ایجاد سرطان مورد شک بود.
- اثر شریرانه جهشهای مسافر این است که این جهشها و اربانهای ژنتیکی ایجاد میکنند، و در حالی که در ابتدای امر این جهشها بیگناه به نظر می آیند، هنگام درمان به سلولهای توموری مزبتهای انتخابی میدهند. شواهد این مطلب، از آنالیز توالی DNA تومورها در زمان عود پس از درمان به دست آمده است، در بسیاری از موارد جهشهایی که بهطور مستقیم سبب مقاومت دارویی می شود در اغلب سلولهای توموری یافت شده است. عموماً این جهشهای مقاومت دهنده، پیش از درمان نیز ممکن است یافت شود اما تنها در درصد کمی از سلولها. در چنین مواردی، به نظر می رسد که تحت تأثیر فشار انتخابی ناشی از درمان، جهشهای مسافر خنثی، به جهشهای راننده تبدیل شده و موجب مزیت سلولهای توموری بیمار گشتهاند.

جهش های نقطه ای

جهشهای نقطهای، بسته به مکانشان می توانند سبب فعال شدن یا غیرفعال شدن محصولات پروتئینی شوند. جهشهای نقطهای که پروتوانکوژنها را به انکلوژن تبدیل می کنند، عموماً به وسیله تغییر در ریشههای آمینواسیدی، سبب افزایش عملکرد در دامینی می شوند که در حالت عادی فعالیت پروتئین را تحت بررسی نگه می دارد. یک مثال شاخص جهشهای نقطهای است که ژن RAS را به ژن سرطانی تبدیل می کند. از سوی دیگر، جهشهای نقطهای (به علاوه تغییرات بزرگتر نظیر حذف و جهشهای در ژنهای سرکوبگر تومور، سبب کاهش یا توقف عملکرد پروتئینهای کدشده می گردد. ژن سرکوبگر توموری که به طور شایع به وسیله جهشهای نقطهای در سرطانها، تحت به طور شایع به وسیله جهشهای نقطهای در سرطانها، تحت تأثیر قرار می گیرد، ۲۳53 (۲۳۵ نوع شاخصی از ژن سرکوبگر تومور "نگهبان" است).

بازآرایی های ژنی

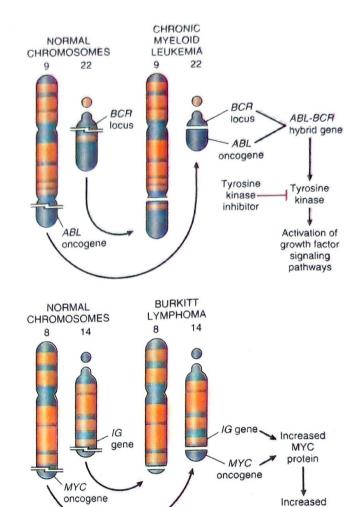
بازآراییهای ژنی میتوانند از جابهجایی و واژگونیهای (inversion) کروموزومی، ناشی شوند. جابهجاییها و واژگونیهای ژنی خاص، به شدت با برخی بدخیمیها همراهی

دارند؛ خصوصاً بدخیمیهای ناشی از سلولهای خونساز و سایر انواع سلولهای مزانشیمی، این بازآراییها میتوانند به دو طریق موجب فعال شدن پروتوانکوژنها شوند:

 سرخے از بازآرایے های ژنی موجب می شوند که یک پروتوانکوژن، از اجزای تنظیمگر خود جدا شده و تحت کنترل یک پرومو تور یا افزایندهٔ (enhoncer) نامناسب و بسیار فعال قرار گیرد؛ این امر موجب بیان بیش از حد این پروتوانکوژن میشود. مثالهایی از این فرآیند را می توان در دو نوع از لنفومهای بورکیت یافت. در بیش از ۹۰٪ موارد لنفوم بورکیت، سلول ها، یک جابه جایی (معمولاً بین کروموزوم ۸ و ۱۴) دارند، که موجب بیان بیش از حد ژن MYC واقع بر کروموزوم ۸ می شود. این بیان بیش از حد، ناشی از مجاور شدن ژن MYC، با اجزای تنظیمگر ژن زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلوبولین (واقع بر کروموزوم ۱۴) است (شکل ۱۴–۶). در لنفوم فولكولار، يك جابهجايي متقابل بين کروموزومهای ۱۴ و ۱۸، منجر به بیان بیش از حد یک ژن ضد اً پوپتوزی به نام BCL2 (واقع بر کروموزوم ۱۸) می شود. در یک سری دیگر از بازآراییهای ژنی، با الحاق ژنها به یکدیگر، پروتئینهای نوپدید و کایمریک تولید میشود. قابل ملاحظه ترین مثال، کروموزوم فیلادلفیا (Ph) در لوسمی میلوئید مزمن است که حاصل نوعی جابهجایی متقابل و متعادل بین کروموزومهای ۹ و ۲۲ است (شکل ۱۴–۶). درنتیجه کروموزوم شمارهٔ ۲۲ حاصله (Ph)، کوحکتر از حالت عادی است. این تغییر سلولی ـ ژنتیکی، در بیش از ۹۰٪ موارد لوسمی میلوئید مزمن دیده می شود. تغییر مذکور سبب اتصال قسمتهایی از ژن BCR (واقع بر کروموزوم ۲۲) و ژن ABL (واقع بر کروموزوم ۹) می شود. تعداد کمی از مواردی که کروموزوم فیلادلفیا ندارند نیز بهطور مخفیانه، حامل ژن الحاقی BCR-ABL اند؛ ژنی که مشخصهٔ لوسمی میلوئید مزمن است. همان طور که در ادامه بحث می شود، الحاق ژنهای BCR-ABL، نوعی تیروزین کیناز جدید را ایجاد می کند که بالقوه، فعالیت ترانس فورمی دارد.

تومورهای لنفوئیدی، بهطور شایع، با بازآراییهای ژنی راجعه، همراهی دارند. علت این است که، لنفوسیتها به صورت طبیعی، آنزیمهای خاصی را بیان میکنند تا به صورت هدفمند، در راستای انجام نوترکیبی ژن گیرندهها یا ایمونوگلوبولینها، DNA را بشکنند. فرآیند تعمیر این شکستگیهای DNA، مستعد خطا است و در صورت وقوع اشتباه، ممکن است بازآراییهای ژنیای رخ دهد که پروتوانکوژنها را فعال کند. در دو نوع دیگر از تومورهای مزانشیمی نیز به کرّات بازآراییهای

expression of pro-growth genes



شمکل ۱۴-۶ جابه جایی کروموزومی و انکوژنهای مربوطه در لوسمی میلوئیدی مزمن و لنفوم بورکیت.

ژنی رخ میدهند. این دو نوع تومور، نئوپلاسمهای میلوئید (لوسمی میلوئیدحاد و اختلالات پرولیفراتیو) و سارکومها هستند. برخلاف لنفومها، علت شکست DNAای که منجر به بازآرایی ژنی در نئوپلاسمهای میلوئید و سارکومها میشود، ناشناخته است. به طور کلی، بازآراییهایی که در نئوپلاسمهای میلوئید رخ میدهد، سبب ایجاد نوعی ژن الحاقی میشود که یا تیروزین کیناز بیشفعال را کد میکند یا فاکتورهای رونویسی سرطانزای نوپدید، یک مثال برای ایجاد فاکتورهای رونویسی سرطانزای نوپدید، جابه جایی (q24;q12)(11;22) در سارکوم یوئینگ است؛ نوپدید، جابه جایی ژن الحاقی ایجاد میکند که یک انکوپروتین کایمریک را کد میکند و این انکوپروتئین از اجزای دو فاکتور رونویسی مختلف به نامهای EWS و ELTI تشکیل شده است. شناسایی بازآراییهای ژنی بیماریزا در سرطانها، پیشرفت شمگیری نداشته است، چرا که جابه جاییها و واژگونیهایی که چشمگیری نداشته است، چرا که جابه جاییها و واژگونیهایی که

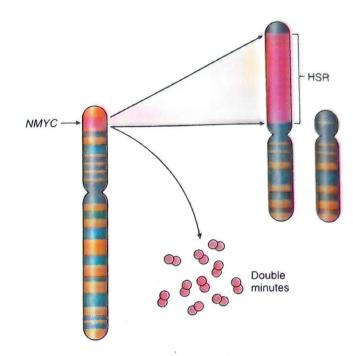
در کاریوتایپ مشهود باشد (و انکوژنها را هدف گرفته باشد)، در سرطانها نادر است. با این حال، پیشرفتهایی که در توالی یابی DNA رخ داد، بازآراییهای ژنی بیماریزا و البته مخفی را در سرطانها آشکار کرد. همانند بدخیمیهای سلولهای خونساز و سارکومها، بازآراییهای ژنی در فرآیند سرطانزایی تومورهای توپر نیز نقش دارند (از طریق افزایش بیان یک انکوژن یا ایجاد ژن الحاقی نوپدید). همچون ژن الحاقی حارد در تومورهای توپر نیز، هدف دارودرمانی قرار ژنهای الحاقی در تومورهای توپر نیز، هدف دارودرمانی قرار گرفتهاند (مثلاً EML-ALK در سرطان ریه، فصل ۱۳).

عزفها

حذف، نوع دیگری از ناهنجاری ژنی در سلولهای توموری هستند، حذف مناطق خاصی از کروموزوم، می تواند منجر به ازدست رفتن انواع خاصی از ژنهای سرکوبگر تومور شود. برای اینکه سرکوبگرهای تومور، در فرآیند سرطانزایی شرکت جویند، لازم است که هر دو آلل آنها غیرفعال شود. یک مکانیسم شایع برای تحقق این امر، جهش نقطهای غیرفعال کننده در یک آلل و به دنبال آن حذف آلل دیگر است، همان طور که در ادامه توضیح خواهیم داد. حذفهایی که 13q14 (محل ژن RB) را درگیر کنند، با رتینوبلاستوم همراهی دارند و حذفهایی که 17q را درگیر کنند، موجب فقدان 753 می شوند.

تشریر ژنی

تشدید ژنی، با بیان بیشازحد و بیشفعالیای که ایجاد میکند، مى تواند پروتوانكوژنها را به انكوژن تبديل كند. چنين تشديدي ممکن است، صدها کپی از یک ژن ایجاد کند و این تغییر در تعداد کییها را می توان از طریق هیبریداسیون مولکولی، په وسیلهٔ شناساگرهای DNA مناسب، شناسایی کرد. در برخی موارد، ژنهای تشدیدیافته، تغییرات کروموزومیای را ایجاد می کنند که به وسیلهٔ میکروسکوپ قابل تشخیص است. دو الگوى منحصربهفرد ديده مىشود: چندين ساختار خارج کروموزومی کوچک، که دوتاییهای خُرد (double minutes) نامیده می شوند و الگوی دوم، که مناطق یکدست رنگ گیرنده نام دارد. مورد دوم، ناشی از وارد شدن ژنهای تشدیدیافته به مناطق کروموزومی جدید است که این مناطق ممکن است از مکان نرمال ژنهای درگیر دور باشند؛ از آن جایی که مناطق حاوی ژنهای تشدید شده، فاقد دستهبندی نرمال اند، در کاریوتایپ G-band، یکدست (هموژن) به نظر میرسند. دو مثال از تشدید ژنی که اهمیت بالینی داشته باشند: تشدید NMYC در نوروبالاستوم و تشدید HER2 در سرطان پستان. NMYC در ۲۵ تا ۳۰ درصد موارد نوروبلاستوم تشدید یافته است و این تشدید با



شمکل ۱۵-۶ تقویت ژن NMYC در نوروبلاستوم انسانی. ژن NMYC که به صورت طبیعی بر روی کروموزوم 2p وجود دارد تقویت می شود و یا به سورت ریزناحیه های دوبل خارج کروموزومی دیده می شود و یا به صورت یک ناحیه هموژن از نظر رنگ آمیزی (HSR) در کروموزوم وجود دارد. فرآیند یکپارچگی شامل اتوزوم های دیگری نظیر ۴، ۹ یا ۱۳ است.

پیش آگهی ضعیف، همراهی دارد (شکل ۱۵–۶). تشدید HER2 (که به آن ERBB2 نیز می گویند)، در ۲۰٪ موارد سرطان پستان دیده می شود و ثابت شده، درمان با آنتی بادی ای علیه گیرندهٔ کد شده توسط HER2 در این زیرمجموعه از تومورها مؤثر است.

آنویلوئیری

آنوپلوئیدی، وضعیتی است که در آن، تعداد کروموزومها مضربی از تعداد هاپلوئید نیست؛ آنوپلوئیدی در انسانها به معنای مضرب ۲۳ نیبودن تعداد کروموزومها است. آنوپلوئیدی، به میزان قابل توجهی در سرطانها، خصوصاً کارسینومها شایع است و در حدود ۱۰۰ سال پیش، به عنوان یکی از علل سرطانزایی مطرح شد. آنوپلوئیدی، معمولاً نتیجهٔ رخداد خطا در نقطهٔ وارسی میتوزی از آنوپلوئیدی جلوگیری میتوزی است. نقطهٔ وارسی میتوزی، از آنوپلوئیدی جلوگیری میکند، بدین نحو که، تا زمانی که تمام کروموزومهای همانندسازی شده به طرز مؤثر، به دوک میتوزی متصل نشده باشند، از گذر غیرقابل بازگشت به آنافاز، جلوگیری میکند. در صورت نبود نقطهٔ وارسی میتوزی، به علت اختلالات کروموزومی، سلول میمیرد.

دشوار است که بتوانیم با دادهها ثابت کنیم که آنوپلوئیدی،

یکی از علل سرطانزایی است و نه معلول آن. با این حال، رویکردهای آماری، با تجزیه و تحلیل ریزبینانهٔ سلولهای سرطانی، نشان دادهاند که آنوپلوئیدی، شمار کپیهای سرکوبگرهای تومور را کاهش میدهد. به عنوان مثال، کروموزوم هریگاه انکوژنی به نام MYC است و این کروموزوم، تقریبا هیچ گاه در سلولهای سرطانی حذف نمی شود و اغلب تعداد آن در سلولهای سرطانی افزایش یافته است. از طرف دیگر، مناطقی از کروموزوم ۱۷ که ژن TP53 بر روی آن قرار دارد، مناطقی از کروموزوم ۱۷ که ژن TP53 بر روی آن قرار دارد، اغلب حذف می شود. بنابراین، احتمالاً در فرآیند ایجاد و پیشرفت تومورها، تغییرات کروموزومیای رخ می دهد که میزان انکوژنها را افزایش داده، و میزان ژنهای سرکوبگر تومور را کاهش می دهد.

میکرو RNAها و سرطان

همانطور که در فصل ۱ بحث شد، میکروRNAها (miRNA)، RNAهای تکرشتهای و غیرکدکنندهای هستند که طولی حدوداً برابر با ۲۲ نوکلئوتید دارند و به عنوان تنظیم کننده های منفی ژن عمل می کنند. آنها با سرکوب فرآیند ترجمه یا در برخی موارد یا تجزیه RNA پیامبر (mRNA)، بیان ژن را پس از ترجمه مهار می کنند. با توجه به نقش مهم آنها در رشد، تمایز و بقای سلول جای تعجب نیست که شواهد رو به رشدی از نقش miRNAها در سرطانزایی حمایت می کنند. خصوصاً اگر هدف یک miRNA، نوعی ژن سرکوبگر تومور باشد، بیش فعالی این miRNA موجب کاهش این پروتئین سرکوبگر تومور می شود. بالعکس، در صورتی که هدف یک miRNA، نوعی ژن سرکوبکننده تومور باشد، فعالیت بیش از حد miRNA می تواند پروتئین سرکوبکننده تومور را کاهش دهد. ارتباطات مذکور با تعیین پروفایل miRNA تومورهای انسانی متعدد به اثبات رسیدهاند. بهطور مثال، تنظیم منفی یا حذف برخی miRNAها در لوسمیها و لنفومها سبب افزایش بیان BCL2 که نوعی ژن ضد اَپوپتوز است می شود. بدین ترتیب، این miRNAها با تنظیم منفی BCL2 به عنوان ژن سرکوبکننده تومور عمل میکنند. تنظیم ثبت مشابه انکوژنهای RAS و MYC نیز به ترتیب در سرطانهای ریه و برخی لوسمیهای سلول B دیده می شود.

تغییرات اپیژنتیک و سرطان

همانطور که در فصل ۱ گفتیم اپیژنتیک به تغییرات قابل برگشت و ارثی در بیان ژن اطلاق میشود که بدون جهش به وقوع میپیوندند. این نوع تغییرات شامل تغییرات پس از ترجمه

هستونها و متیلاسیون DNA هستند که هر دو بر روی بیان ژن اثر میگذارند. در سلولهای طبیعی و تمایزیافته بخش اعظم ژنوم بیان نمی شود. این نواحی ژنوم به دنبال متیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی خاموش می شوند. از سوی دیگر، در سلولهای سرطانی یک هیپومتیلاسیون سراسری در DNA و هایپرمتیلاسیون موضعی و انتخابی در ناحیه پروتومور دیده می شود. در حقیقت طی چند سال گذشته ثابت شده است که گاهی اوقات ژنهای سرکوبکننده تومور به دنبال هایپرمتیلاسیون توالیهای پروتومور به جای وقوع جهش خاموش مىشوند. بهعلاوه، ثابت شده است كه، هيپومتيلاسيون سراسری ژنوم، موجب ناپایداری کروموزومی می شود و می تواند موجب ایجاد تومور در موشها شود. بنابراین، تغییرات ایی ژنتیک به راههای مختلف بر روی فرآیند سرطانزایی تأثیر می گذارند. علاوه بر این، تعیین توالی ژنومهای سرطانی جهش در ژنهایی را شناسایی کرده است که تغییرات ایی ژنتیک را در تعدادی از سرطانها تنظیم میکنند. بنابراین تغییرات ژنتیکی خاصی در سرطانها انتخاب می شوند، چرا که سبب بروز تغییرات در "ایی ژنوم" به نفع رشد و بقای سرطان می شوند.

وضعیت اپیژنتیک انواع خاص از سلولها (ویژگیای که به آن بستر اپیژنتیک اطلاق میشود)، پاسخ آنها به پیامهای رشد و تمایز سلول را تعیین میکند. همانطور که پیش تر توضیح داده شد، تغییرات اپیژنتیک بیان ژن را تنظم میکنند و باعث میشوند سلولهایی که آرایش ژنتیکی مشابهی دارند (بهطور مثال نورون و کراتینوسیت)، ظاهر و عملکرد کاملاً متفاوتی داشته باشند. در برخی موارد، وضعیت اپیژنتیک سلول به طور قابل توجهی بر روی پاسخ آن به پیامهای مشابه از سایر جهات اثر میگذارد. بهطور مثال، ژن ۱۸۳۲ NOTCH۱ در لوسمی سلول آثر میگذارد. بهطور مثال، ژن ۱۸۳۲ NOTCH۱ در لوسمی سلول که به نظر میرسد، ۱۲۵۲ مرکزب تومور عمل میکند. آن طور رشد را در زمینه اپیژنتیک پیشسازهای سلول آثر رشد را در زمینه اپیژنتیک پیشسازهای سلول آثر زمینه اپیژنتیک پیشسازهای سلول آثر زمینه اپیژنتیک پیشسازهای سلول آثر زمینه اپیژنتیک کند.

خلاصه

ضایعات ژنتیکی در سرطان

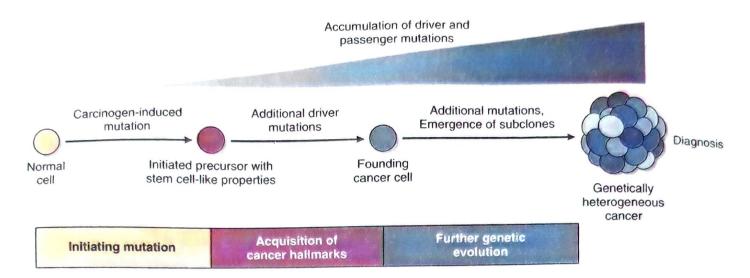
- جهشهای سلولهای سرطانی، به دو دستهٔ راننده
 (بیماریزا) و مسافر (خنثی) تقسیم میشوند.
- جهشهای مسافر، درصورت وجود فشار انتخابی بر

- روی تومور (مثلاً در زمان درمان)، ممکن است به جهشهای راننده تبدیل شوند.
- سلولهای سرطانی میتوانند از چند طریق، جهشهای راننده کسب کنند: جهشهای نقطهای و ناهنجاریهای کروموزومی غیرتصادفی. و این موارد شامل حذف، بازآرایی و تشدید میشوند.
- بازآراییهای ژنی (اغلب جابهجایی و گاهی واژگونی)، از طریق بیان بیش از حد انکوژنها یا ایجاد پروتئینهای الحاقی نوپدید (که قابلیت پیامرسانی متفاوتی دارند)، در سرطانزایی دخالت دارند.
- حذفها اغلب بر روی ژنهای سرکوبگر تومور اثر میگذارند، در حالی که تشدیدهای ژنی، بیان انکوژنها را افزایش میدهند.
- بیان بیش از حد miRNAها با کاهش بیان سرکوبکنندههای تومور، به سرطانزایی کمک میکند؛ در حالی که حذف یا ازبینرفتن miRNAها باعث بیان بیش از حد پروتوانکوژنها میشود.
- ژنهای سرکوبکننده تومور و ژنهای ترمیمکننده DNA نیز میمکن است به دنبال بروز تغییرات اییژنتیک، خاموش شوند. این تغییرات عبارتند از: تغییرات قابل برگشت و وراثتی در بیان ژن، که نه به دنبال جهش، بلکه به دنبال متیلاسیون پروموتور رخ میدهند.

سرطانزایی: فرآیندی چند مرحلهای

سرطانزایی نوعی فرآیند چند مرحلهای است که در اثر تجمع تغییرات ژنتیکی متعددی که به همراه یکدیگر سبب ایجاد فنوتیپ تغییر شکل بافت میشوند رخ میدهد. بسیاری از سرطانها از ضایعات پیشساز غیرنئوپلاستیک منشأ میگیرند که آنالیز مولکولیشان نشان میدهد برخی از جهشهای موردنیاز برای ایجاد یک سرطان کامل و تمام را دارا میباشند. فرض بر این است که این جهشها باعث میشوند سلولهای فرض بر این است که این جهشها باعث میشوند سلولهای ضایعه پیشساز مزیت انتخابی داشته باشند. سرطانها پس از اینکه آغاز شدند، مورد انتخاب داروینی قرار میگیرند.

همانطور که پیش تر بحث شد، نئوپلاسمهای بدخیم ویژگیهای فنوتیپی مختلفی نظیر رشد بیش از حد، تهاجم موضعی و توانایی متاستاز به نواحی دوردست دارند (شکل ۱۶–۶). علاوه بر این، اثبات شده است که با گذشت زمان بسیاری از تومورها



شعکل ۶-۱۶ پیشرفت سرطان از طریق تجمع پله به پلهٔ جهشهای راننده تکمیلکننده. تربیت وقوع جهشهای راننده گوناگون معمولاً نامعلوم است و از توموری به تومور دیگر متفاوت میباشد.

تهاجمی تر شده و ظرفیت بدخیمی بیشتری کسب می نمایند. به این فرآیند پیشرفت تومور اطلاق می شود مطالعات بالینی و آزمایشی دقیق نشان داده است که افزایش میزان بدخیمی اغلب به صورت رشدیابنده ایجاد می شود. پیشرفت تومور و هتروژن بودن مرتبط با آن در سطح مولکولی به احتمال زیاد ناشی از جهشهای متعددی است که به صورت مستقل در سلولهای مختلف تجمع می یابند و زیرمجموعههایی با ویژگیهای مختلف به وجود می آورند. این ویژگیها عبارتند از توانایی تهاجم، سرعت رشد، توانایی متاستاز، کاریوتیپ، پاسخپذیری به هورمونها و حساسیت نسبت به داروهای ضد نئوپلاستیک. برخی جهشها می توانند کشنده باشند؛ سایرین با تأثیر بر روی پروتوانکوژنها یا شیراین با وجود اینکه منشأ بیشتر تومورهای بدخیم مونوکلونال بنابراین با وجود اینکه منشأ بیشتر تومورهای بدخیم مونوکلونال است، اما تا زمانی که از لحاظ بالینی آشکار شوند، سلولهای تشکیل دهنده شان به شدت هتروژن می شوند.

سلولهای تومورال طی فرآیند پیشرفت در معرض انتخاب ایمنی و غیرایمنی قرار دارند. به طور مثال، سلولهایی که به شدت آنتیژنی هستند با مکانیسمهای دفاعی میزبان تخریب می شوند، درحالی که آنهایی که نیاز کاهشیافتهای به فاکتورهای رشد دارند مورد انتخاب مثبت قرار می گیرند. بدین ترتیب تومور درحال رشد غنی از زیرمجموعههای سلولی است که "خلاف عرف عمل کرده" و توانایی بقا، رشد، تهاجم و متاستاز دارند. در نهایت، تجربه نشان داده است که هنگامی که تومورها بعد از شیمی درمانی عود می کنند، تومور عود کرده تقریباً همیشه در مقابل رژیم درمانی مجدد مقاوم است. این مقاومت اکتسابی نیز خود تظاهری از انتخاب است، چرا که زیرمجموعههایی که به خود تظاهری از انتخاب است، چرا که زیرمجموعههایی که به

صورت تصادفی جهشها (یا تغییرات اپیژنتیکی) دارند که سبب بروز مقاومت دارویی میشوند، بقا مییابند و باعث رشد مجدد تومور میگردند. بنابراین، تکامل و انتخاب ژنتیکی میتوانند دو ویژگی کشنده سرطانها را توضیح دهند: تمایل سرطان برای اینکه تهاجمی تر شوند و درطول زمان پاسخ کمتری به درمان بدهند.

شاهعلامتهای سرطان

مروری بر مطلب پیش رو، زمینهای است برای درک کامل تر بیماریزایی مولکولی سرطان. همان طور که پیش تر ذکر شد، حداقل صدها سرطان وجود دارد. مرسوم است که نقش ژنهای سرطان را به صورت مورد به مورد توصیف کنند اما از آنجایی که خیل عظیم ژنهای سرطان از طریق توالی یابی ژنوم سرطانها در حال کشف است، مشخص شده است که توصیف ویژگیهای اساسی سرطان از طریق توصیف ژن به ژن، محدودیتهایی دارد. یک راه دیگر برای اندیشیدن مفهومی تر و راحت تر به بیولوژی سرطان این است که به ویژگیهای بیولوژیک و فتوتیپی مشترک سلولهای سرطانی توجه کنیم. به نظر میرسد فتوتیپی مشترک سلولهای سرطانی توجه کنیم. به نظر میرسد که تامام سرطانها، سبب ایجاد هشت تغییر اساسی در فیبریولوژی سلول می شوند که ما به آنها شاه علامتهای سرطان میگوییم. این تغییرات در شکل ۱۷-۶ نشان داده است و شامل میگوییم. این تغییرات در شکل ۱۷-۶ نشان داده است و شامل

- خودکفایی از نظر پیامهای رشد
- عدم حساسیت نسبت به پیامهای مهارکننده رشد
 - تغيير متابوليسم سلولي

شکل ۱۷-۶ هشت شاه علامت سرطان و دو عامل توانمندساز. اکثر سلولهای سرطانی این ویژگیها را در طی روند تکامل خود و نوعاً از طریق بروز جهشهایی در ژنهای مربوطه کسب میکنند.

- گریز از آپویتوز
- فرفیت تکثیر نامحدود (نامیرایی)
 - ایجاد رگزایی پاید ار
 - توانایی تهاجم و متاستاز
 - گریز از پایش ایمنی

می توان دو هالمارک "به وجود آورنده" سرطان یعنی برنامهریزی مجدد متابولیسم انرژی و گریز از سیستم ایمنی و دو ویژگی تو اناکننده یعنی ناپایداری ژنومی و التهاب تحریک کننده تومور را افزود.

جهش در ژنهایی که برخی یا همه این ویژگیهای سلولی را تنظیم میکنند در هر یک از سرطانها دیده میشود؛ بر این اساس، صفات مذکور بنیان بحث پیش رو درباره منشأ مولکولی سرطان را شکل میدهند. برای راحتی بیشتر ژنها با حروف ایتالیک نشان داده شدهاند، اما پروتئینهای آنها خیر (نظیر ژن RB و پروتئین RB و پروتئین MYC).

خودکفایی از نظر پیامهای رشد

خودکفایی در رشد، مشخصه سلولهای سرطان است. این خصودکفایی شمره جهشهای عملکرد بخشی است که پروتوانکوژنها، پروتوانکوژنها را به انکوژن تبدیل میکنند. انکوژنها، پروتئینهایی را کد میکنند که به آنها انکوپروتئین میگویند. انکوپروتئینها، حتی در غیاب پیامهای نرمال پیشبرنده رشد، سبب افزایش رشد سلولها میشوند. برای فهم اینکه چگونه انکوژنها سبب رشد نامناسب سلول میشوند، بهتر است که

مروری مختصر بر توالی وقایع تکثیر طبیعی سلول انجام دهیم (فصل ۱). در شرایط فیزیولوژیک، تکثیر سلولی را می توان به مراحل زیر تقسیم بندی کرد:

- ۱. اتصال یک عامل رشد به گیرنده اختصاصی آن بر روی غشاء سلولی
- نعال شدن گذرا و محدود گیرنده عامل رشد، که به نوبه خود چندین پروتئین تغییر شکل دهنده پیام راکه روی لایه داخلی غشای پلاسمایی قرار دارند، فعال می سازد.
- ۳. انتقال پیام تغییر شکل یافته از میان سیتوزول و از طریق پیامبرهای دوم یا آبشاری از مولکولهای تغییرشکلدهنده سیگنال به هسته
- ۴. القا و فعال شدن عوامل تنظیمی هستهای که نسخهبرداری از DNA را آغاز میکنند و بیوسنتز اجزای سلولی دیگر که برای تقسیم سلولی مورد نیاز است (نظیر اندامکها، اجزای غشایی و ریبوزومها)
- ۵. ورود و پیشروی سلول به درون چرخه سلولی که درنهایت منجر به تقسیم سلولی می شود.

با این زمینه قبلی، میتوانیم راهکارهایی را که سلولهای سرطانی برای کسب خودکفایی از نظر پیامهای رشد مورد استفاده قرار میدهند، شناسایی کنیم و آنها را براساس نقششان در آبشار تغییرشکل پیام و تنظیم چرخه سلولی گروهبندی نماییم.

عوامل رشر

سرطانها ممکن است عوامل رشد شان را خودشان ترشح کنند یا با تحریک سلولهای استرومایی، آنها را به تولید عوامل رشد در ریزمحیطهای سرطان وادارند. اکثر عوامل رشد محلول، توسط نوعی سلول تولید میشود و بر سلولهای همسایه اثر گذاشته و سبب تحریک تکثیر میشود (عملکرد پاراکرین). بهطور طبیعی، سلولهایی که عوامل رشد را تولید میکنند، گیرنده آن عوامل را بیان نمیکنند؛ این امر در راستای جلوگیری از ایجاد حلقههای بیان نمیکنند؛ این امر در راستای جلوگیری از ایجاد حلقههای بسخوراند مثبت در این سلولها است. این "قانون" می تواند به طریقی، توسط سلولیهای سرطانی شکسته شود:

• برخی از سلولهای سرطانی با کسب توانایی ساختن همان عوامل رشدی که نسبت به آن پاسخ می دهند به خودکفایی از نظر رشد دست می یابند. به طور مثال، بسیاری از گلیوبلاستومها فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) ترشح کرده و گیرنده و کالوبرده و کالوبرده و ایمان می کنند و بسیاری از سارکومها هر دو فاکتور رشد تغییرشکل دهنده -α (TGF-α) α و گیرنده آن را می سازند. حلقههای اتوکرین مشابه در بسیاری از انواع سرطان دیده می شوند.

مکانیسم دیگری که سلولهای سرطانی از طریق آن به خودکفایی رشد میرسند تعامل با استروما است. در برخی میوارد، سلولهای تومورال پیامهایی را میفرستند تا سلولهای طبیعی در استرومای حمایتکننده فعال شوند. این سلولهای طبیعی فعال شده عوامل رشدی تولید میکنند که به رشد تومور کمک میکند.

گیرنده های عوامل رشر

گروه بعدی در توالی انتقال پیام، گیرندههای عوامل رشد هستند. برخی گیرندههای عوامل رشد، فعالیت تیروزین کیناز داخلی دارند که به وسیله اتصال عوامل رشد فعال میشوند. در حالی که سایرین با تحریک پروتئینهای زیر دست، انتقال پیام میدهند. بسیاری از این گیرندههای رشد بیشمار، زمانی که جهش بیابند یا بیش از حد بیان شوند به عنوان انکوپروتئین عمل میکنند. مثالهایی از بروز بیش از حد که بهتر از همه به اثبات رسیدهاند، خانواده گیرنده EGF (عامل رشد اپی درمی) را دربر می گیرند. ERBB1، گـیرنده EGF، در ۸۰٪ از کارسینومهای سـلول سنگفرشی ریه ۵۰٪ یا بیشتر موارد گلیوبلاستومها و ۱۰۰–۸۰٪ تومورهای اپی تلیال سر و گردن بروز بیش از حد می یابد. یک گیرنده مربوط، موسوم به ERBB2) HER2) در حدود ۲۰٪ از سرطانهای پستان و آدنوکارسینومهای ریه، تخمدان و غدد بزاقی افزایش می یابد. این تومورها نسبت به اثرات میتوززای مقادير بسيار اندك عوامل رشد فوق العاده حساس اند. اهميت HER2 در بیماریزایی سرطان پستان، به وسیله سودمندی بالینی حاصل از مسدودکردن قلمرو خارج سلولی این گیرنده با آنتی بادی های ضد HER2 ، به نحو بارزی نشان داده شده است. درمان سرطان یستان با آنتی بادی ضد HER2 نمونه بسیار مناسبی از فرآیند "از آزمایشگاه تا بالین" به شمار می رود. در مواقع دیگر، فعالیت تیروزین کینازی از این طرق تحریک میشود: جهشهای نقطهای یا indelهای کوچک که منجر به تغییرات کوچک ولی به لحاظ ساختاری، مهم در ساختار پروتئینها؛ یا بازآراییهای ژنی که با اتصال ژنها، گیرندههای کایمریک تولید میکنند. در همه این موارد، گیرندههای جهش یافته به طرز پایدار فعال اند و حتی در غیاب عوامل رشد، سیگنالهای میتوززا را مخابره میکنند. این قسم از جهشها در لوسمىها، لنفومها و انواع خاصى از ساركومها شايعتر است.

پروتئین های انتقال رهنده پیام به پائین رست سلولهای سرطانی اغلب از طریق جهش در ژنهایی که اجزای مسیرهای انتقال پیام فرودست گیرندههای عوامل رشد را کد میکنند، خود مختاری رشد به دست میآورند. پروتئینهایی که

گیرندههای عوامل رشد را با اهداف هستهای شان جفت میکنند، از طریق اتصال لیگاند به گیرندههای عوامل رشد فعال میشوند. پیامها به واسطه مولکولهای انتقال دهنده پیام مختلف، به هسته مخابره میشود. دو انکوپروتئین مهم در دسته مولکولهای مخابراتی، RAS و ABL میباشد.

RAS

RAS شایع ترین ژنی است که در تومورهای انسانی مورد جهش قرار میگیرد. حدوداً ۳۰٪ از همه تومورهای انسانی حاوی نسخههای جهشیافتهای از ژن RAS میباشند. در برخی تومورها، از قبیل آدنوکارسینوم پانکراس، میزان بروز جهشهای RAS از این هم بالاتر است. در واقع، جهش ژن RAS شایع ترین ناهنجاری انکوژنی در تومورهای انسانی است. RAS عضوی از خانواده پروتئینهای G کوچک است که به نوکلئوتیدهای گوانوزینی (گوانوزین تری فسفات (GTP) و گوانوزین دی فسفات می شود. پیامرسانی RAS شامل مراحل زیر می باشد:

- پروتئین های RAS طبیعی بین یک حالت تحریکشده انتقال دهنده پیام و یک حالت خفته در رفت و برگشت می باشند. در حالت غیرفعال، پروتئین های RAS به GDP متصل می شوند؛ هنگامی که سلول ها توسط عوامل رشد (نظیر EGF و PDGF) تحریک می شوند، RAS غیرفعال از طریق معاوضه GDP با GTP فعال می شود (شکل ۱۸–۶). با این حال، مرحله تحریکشده گسیلکننده پیام پروتئین RAS طبیعی عمر کوتاهی دارد، چرا که فعالیت ذاتی گوانوزین تری فسفاتاز (GTPase)، GDP را به هیدرولیز کرده و از این رهگذر یک گروه فسفات آزاد کرده و پروتئین مربوطه را به حالت خفته زمینهای خود باز مى گرداند. فعاليت GTPase پروتئين RAS فعال شده بـه میزان چشمگیری توسط خانوادهای از پروتئینهای ف_عال کننده GAP) GTPase هـا) ۲ تـقویت مـی شود. بدین ترتیب، GAPها به عنوان «ترمزهای» مولکولی عمل می نمایند که از طریق تسهیل هیدولیز GDP به GDP جلوی فعال شدن مهارگسیخته RAS را می گیرند.
- RAS فعال شده، از طریق اثر بر چندین مسیر مرتبط به هم که به سمت هسته همگرا هستند و بیان ژنهای تنظیمکننده رشد (نظیر MYC) را تغییر می دهند، سبب تحریک تنظیمکننده های پایین دستی می شود. با وجود اینکه جزئیات آبشارهای پایین دستی بائین دست RAS (که برخی در شکل ۲۸-۶

شمکل 8-1 مدل فعالیت ژنهای RAS. هنگامی که یک سلول طبیعی از طریق گیرنده عامل رشد تسحریک می شود، RAS غیرفعال (متصل به GDP) فعال شده و به حالت متصل به GTP تبدیل می شود. RAS فعال شده پیامهای تکثیری را از طریق دو مسیر به هسته منتقل می کند: مسیر RAF/ERK/MAR کیناز و مسیر P13کیناز / MAP، گوانوزین تری فسفات MAP، گوانوزین تری فسفات MAP، گوانوزین تری فسفات MAP، گوانوزین تری فسفات MAP، گوانوزینول ۳۵.

نشان داده شدهاند) در اینجا مورد بحث قرار نمی گیرند، نکته مهم این است که فعال شدن ناشی از جهش این "پیامبرهای" هسته می تواند اثرات افزایش دهنده رشد RAS فعال شده را تقلید کند. به طور مثال، BRAF که در بطن مسیر RAF/ERK/MAP کیناز قرار دارد، در بیش از ۶۰٪ ملانومها دچار جهش می شود. جهش در PI3K/AKT و عواقب آن نیز به طور مشابه به میزان بالایی در برخی تومورها رخ می دهد.

معمولاً RAS به وسیله جهشهای نقطهای در ریشههای اسیدهای آمینه (یا در پاکت اتصالی GTP یا در ناحیه آنزیمی مسئول هیدرولیز GTP) فعال میشود. تجزیه GTP، امری حیاتی

برای غیر فعال سازی RAS است و هر دو نوع جهش مذکور، دو تجزیه GTP تداخل ایجاد میکنند. بنابراین RAS، در فرم فعال خود (یعنی متصل به GTP) باقی می ماند و سلول وارد و ضعیت تکثیر مداوم می شود. می توان حدس زد که عواقب جهشهای فعال کننده RAS، مشابه جهشهای از دست دهنده عملکرد فعال کننده RAS، مشابه جهشهای از دست دهنده عملکرد فعال کننده (NF1) مرافق GAP نوروفیبرولین ۱۰ جهش یافته اختلال سرطان خانوادگی نوروفیبروماتوز نوع ۱، جهش یافته است (فصل ۲۲) به طور مشابه، یک مهارکننده تومور مهم دیگر، به نام PTEN که نوعی مهارکننده منفی کیناز PIS است در بسیاری از کارسینومها، انواعی از لوسمیها وبسیاری دیگر از بسرطانها جهش یافته است.

ABL

علاوه بر RAS، چندین تیروزین کیناز غیروابسته به گیرنده نیز در مسیرهای انتقال پیام نقش دارند. در این میان، ABL شناختهشدهترین آنها از نظر سرطانزایی است.

پروتوانکوپروتئین ABL فعالیت تیروزین کینازی دارد که به وسیله دامینهای تنظیمکننده منفی داخلی، مهار می شود (شکل ۱۴–۶ را ببینید). در لوسمی میلوئید مزمن و برخی از انواع لوسمیهای حاد، ژن ABL از محل طبیعی خود بر روی کروموزوم ۹ به کروموزوم ۲۲ جابه جا شده است و در آنجا با بخشی از ژن ناحیه خوشهای نقطه شکست (BCR) ادغام می شود. این ژن ادغامی، پروتئین دورگه ABL و دامین BCR را کد می کند که حاوی دامین تیروزین کیناز که به هم متصل اند؛ واقعهای که موجب فعالیت تیروزین کینازی پایدار و دائمی می شود و پروتئین موجب فعالیت تیروزین کینازی پایدار و دائمی می شود و پروتئین موجب فعالیت تیروزین کینازی پایین دست RAS را فعال کرده و در نتیجه به نوعی محرک قوی پایین دست بردیل می شود.

قش حیاتی BCR-ABL در تغییر شکل سلول با پاسخ بالینی قابل توجه بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مرزمن به مهارکنندههای BCR-ABL کیناز اثبات شده است. ایماتینیت مسیلات (Gleevec) که پروتایپ این نوع از داروها میباشد، مسیلات (Gleevec) که پروتایپ این نوع از داروهایی که ضایعات علاقه پژوهشگران را برای طراحی داروهایی که ضایعات مولکولی خاص را در سرطانهای مختلف مورد هدف قرار میدهند برانگیخته است (درمان هدفدار). BCR-ABL مثالی از مفهوم اعتباد انکوژنی نیز میباشد که طی آن تومور وابستگی قابل توجهی به یک مولکول پیامرسان منفرد دارد. شکل گیری ژن ادغامی BCR-ABL نوعی واقعه و احتمالاً آغازین است که ایجاد لوسمی را تحریک میکند. جهت ایجاد لوسمی احتمالاً به وجود سایر جهشها نیز نیاز میباشد، اما سلول تغییر شکل یافته هنوز برای پیامهای میانجی گریکننده رشد و بقا به BCR-ABL

وابسته است. پیامرسانی BCR-ABL را می توان به عنوان ستون مرکزی در نظر گرفت که ساختارها اطراف آن شکل می گیرند. در صورتی که ستون مذکور با مهار BCR-ABL کیناز برداشته شود، ساختار حاصله فرو می ریزد. با توجه به این میزان وابستگی، جای تعجب ندارد که مقاومت اکتسابی تومورها نسبت به مهارکننده های BCR-ABL اغلب به دلیل رشد کلونی از سلول ها که دچار جهش در BCR-ABL می باشد و از اتصال دارو به پروتئین BCR-ABL جلوگیری می کند، می باشد.

عوامل نسفه برراري هستهاي

پیامد نهایی پیامرسانی از طریق انکوپروتئینهایی همچون RAS و ABL تحریک مداوم و نامناسب عوامل رونویسی هستهای است که این عوامل رونویسی هستهای منجر به بیان ژنهای پیشبرنده رشد میشوند. خود مختاری رشد میتواند نتیجه جهشهای درگیرکننده ژنهای تنظیمکننده رونویسی DNA نیز باشد. درگیرکننده ژنهای تنظیمکننده با انکوژنهایی نظیر دستهای از انکوپروتئینها، شامل محصولات انکوژنهایی نظیر دستهای از انکوپروتئینها، شامل محصولات انکوژنهایی نظیر که بیان ژنهای پیشبرنده رشد را تنظیم میکنند عمل میکنند. از این میان شهرد.

بدتنظیمی MYC و تغییرات افزایشی در متابولیسم حمایتکننده رشد چرخه سلولی و تغییرات افزایشی در متابولیسم حمایتکننده رشد سلولی، باعث پیش برد تومورزایی میشود. MYC عمدتاً از طریق فعال کردن رونویسی سایر ژنها عمل میکند. ژنهایی که توسط MYC فعال میشوند شامل موارد مقابل میباشند: کینازهای وابسته به سیکلین (CDKها) و ژنهایی که مسیرهای تولید مصالح مورد نیاز رشد و تقسیم سلول (نظیر لیپیدها، آمینو اسیدها، نوکلئوتیدها) را تنظیم میکنند. محصولات CDKها، شد (شکل ۱۹۱۶ و ببینید) در لنفوم بورکیت (نوعی تومور به شد (شکل ۱۹۱۴ و با ببینید) در لنفوم بورکیت (نوعی تومور به شدت مهاجم سلول B)، بد تنظیمی MYC نتیجه یک جابهجایی شدت مهاجم سلول B)، بد تنظیمی MYC نتیجه یک جابهجایی دیگر سرطانها تقویت میشود در حالی که تقویت ژنهای مرتبطی به اسم NMYC و NMYC به ترتیب در نوروبلاستوم و مرتبطی به اسم NMYC ریه دیده میشود.

سیکلین ها و کینازهای وابسته به سیکلین

همان طور که در فصل ۱ گفته شد، عوامل رشد پیامهایی را مخابره میکنند که پیشرفت مرحله به مرحله سلول در فازهای مختلف چرخه سلولی را تحریک میکند. به خاطر می آورید که پیشرفت سلول در چرخه سلولی، توسط کینازهای و ابسته سیکلین هماهنگ می شود (CDKها) که خود این CDKها به وسیله

اتصال به سیکلینها فعال می شوند (به علت ماهیت سیکلیک محصولات و متابولیتهایشان به این اسم خوانده می شوند). کمپلکسهای CDK ـ سیکلین، اهداف پروتئینی حیاتی در پیشرفت چرخه سلولی را فسفریله می کنند. در حالی که سیکلینها، CDKها را فعال می کنند، مهارکنندههای CDK (CDKI) ـ که انواع بسیاری دارند ـ CDKها را خاموش کرده و بر چرخه سلولی اثر منفی دارند. بیان این مهارکنندهها، به وسیله مسیرهای پیامرسان میتوززا، دچار تنظیم کاهش می شود و در نتیجه این امر، پشیبرد چرخه سلولی رخ می دهد.

دو نقطه وارسی اصلی در چرخه سلولی وجود دارد: یکی در گذار از G1 به و دیگری در گذار از G2 به M هر دوی این نقاط، به شدت توسط تعادلی از فاکتورهای پیشبرنده رشد و سرکوبگررشد، کنترل می شود. همچنین حس گرمای آسیب DNA نیز در این کنترل سفت و سخت نقش دارند (فصل ۱). حسگرهای اَسیب DNA، در صورت فعال شدن، پیامهایی را مخابره میکنند که پیشرفت چرخه سلولی را متوقف کرده و در صورتی که اسیب قابل ترمیم نباشد، اَپوپتوز را شروع می کنند. هنگامی که سلول از نقطه وارسی G_1/S عبور کند، به سمت تقسیم سلولی پیش خواهد رفت و قابل فهم است که نقایص نقطه وارسی G_1/S در سرطانها اهمیت دارد، چرا که مستقیماً منجر به افزایش تقسیم سلول می شود. در حقیقت به نظر می رسد که همه سرطان ها، ضایعات ژنتیکی که دارند که سبب خاموشی نقطه وارسی G_1/S در نتیجه ورود مکرر سلولها به فاز S می شود. به دلیل نامعلوم، ضایعات ژنتیکی خاص، تواترهای گوناگونی در انواع مختلف سرطان دارند اما به دو دسته اصلی تقسیم می شوند:

- جهشهای افزایش عملکرد که CDK4 یا سیکلینهای D را درگیر میکنند. افزایش بیان سیکلین D و CDK4 وقایع شایع در ترانس فورم نئوپلاستیک میباشند. ژنهای سیکلین D در بسیاری از سرطانها بیش از حد بیان میشوند، از جمله سرطانهای درگیرکننده مری، پستان، کبد وزیر مجموعهای از لنفومها و تومورهای پلاسما سل. تــــقویت ژن CDK4 در مـــلانومها، ســارکومها و گلیوبلاستومها، رخ میدهد. جهشهایی که سیکلینهای B و سایر CDK4 را درگیر میکنند. نیز رخ میدهند اما بسیار ناشایع ترند.
- جهشهای ازدستدهنده عملکردی که CDKIها را درگیر میکنند. CDKIها، مکرراً به وسیله جهش یا خاموششدگی ژن، در بسیاری از بدخیمهای انسان، غیرفعال میشوند. به عنوان مثال جهشهای رده زایای CDKN2A (ژنی که مهارکننده CDKی P16 را کد میکند) در ۲۵٪ خانوادههای مستعد ملانوم دیده میشود همچنین حذف یا غیرفعال شدن اکتسابی CDKN2A در ۷۵٪کارسینومهای پانکراس،

۷۰-۷۰ گلیوبلاستومها، ۵۰٪ سرطانهای مری و برخی لوسمیها و ۲۰٪ کارسینومهای غیر سلول کوچک ریه، سارکومهای بافت نرم و سرطانهای مثانه دیده می شود.

در نهایت توجه داشته باشید که افزایش تولید انکوپروتئینها به خودی خود موجب تکثیر ممتد سلول نمی شود. دو مکانیسم آپوپتوز و پیری سلول، در مقابل رشد به واسطه انکوژن عمل می کنند. همان طور که جلوتر توضیح داده می شود، برای اینکه انکوژنها بتوانند بی رقیب کار خود را پیش ببرند، ژنهای تنظیم کننده این دو مکانیسم بایستی غیرفعال شوند.

خلاصه

انکوژنهای پیشبرنده تکشیر تنظیم نشده (خودکفایی در پیامهای رشد)

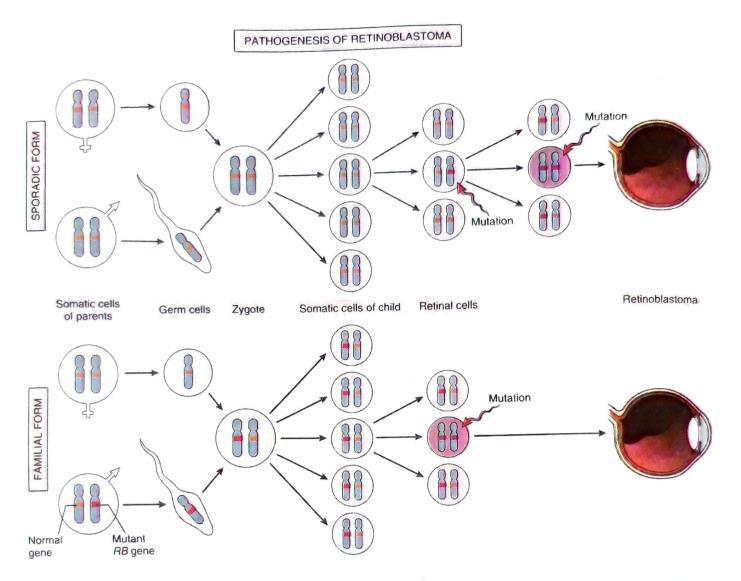
- پروتو انکوژنها: ژنهای طبیعی سلولی که محصولات
 آنها سبب تکثیر سلول می شود.
- انکوژن: انواع جهش یافت پروتوانکوژنها که بهطور خـودمختار و بـدون بکـارگیری پـیامهای طـبیعی پیشبرنده رشد عمل میکنند.
- انکوپروتئینها تکثیر سلول کنترل شده را با مکانیسم متعددی تحریک میکنند:
- بیان غیروابسته به محرک عامل رشد و گیرنده آن، حلقه اتوکرین تکثیر سلولی را تنظیم میکند. (PDGF- گیرنده PDGF در تومورهای مغزی)
- جهش ژنهای کدکننده گیرنده عوامل رشد به
 بیان بیش از حد یا پیامرسانی ساختاری توسط
 گیرنده منجر میشود.
- تشدید ژنهای خانواده گیرنده EGF نظیر EGF در سرطان پستان اعضای خانواده گیرنده EGF شامل HER2/NEU (تومورهای پستان، ریه و ...)
 - جهش ژنهای کدکننده مولکولهای پیامرسان
- به طور شایع RAS در سرطانهای انسان جهش می یابد؛ بین حالت استراحت GDP و فعال GTP به نوسان می کند، جهشهای هیدرولیزی GTP به GDP را مهار می کنند و به پیام رسانی کنترل نشده می انجامند.
- اتصال تیروزین کیناز ABL با پروتئین BCR در لوسمیهای خاص سبب تولید پروتئین دورگهای میشود که فعالیت ساختاری کینازی دارد.

- تولید بیش از حد یا فعالیت تنظیمنشدهٔ عوامل نسخهبرداری.
- جابهجایی MYC در برخی از لنفومها به بیان بیش
 از حد و تنظیم نشده ژنهای هدف که آن وظیفه
 کندن چرخه سلولی و بقا را دارند، می انجامد.
- جهشهایی که ژنهای سیکلین را فعال یا
 تنظیمکنندههای طبیعی سیکلین و کینازهای
 وابسته به سیکلین را غیرفعال میکنند.
- مجموعه سیکلینهایی که با کیناز وابسته به سیکلین (CDK) و مهارکننده CPK به پیشرفت کنترل نشدهٔ چرخه سلولی میانجامد. CDK تحت کنترل میهارکنندهها است، جهش در ژنهای کدکنندهٔ سیکلینها، CDK و مهارکننده CDK منجر به چرخه رشد عنانگسیخته میگردد. چنین جهشهایی در تعداد زیادی از سرطانها نظیر ملانوم و سرطان مغز، ریه و لوزالمعده رخ میدهد.

عدم حساسیت به پیامهای مهارکننده رشید: ژنهای سرکوبگر تومور

ایزاک نیوتن پیشبینی کرد که هر کنشی دارای واکنشی مساوی و مخالف آن است. هرچند نیوتن زیستشناس سرطان نبود اما بیان او در رشد سلولی نیز صدق میکند. در حالی که انکوژنها پروتئینهایی را کد میکنند که رشد سلولی را تسریع مینمایند، فرآوردههای ژنهای سرکوبگر تومور ترمزهایی را بر تکثیر سلولی اعمال میکنند. اختلال این قبیل ژنها، سلولها را نسبت به مهار رشد مقاوم کرده و اثرات تقویت رشد انکوژنها را تقلید مینماید. در این بخش ژنهای سرکوبگر سرطان، فرآوردههای آنها و مکانیسمهای احتمالی را که از طریق آنها فقدان کارکرد این ژنها به رشد سلولی نامنظم کمک میکند، شرح خواهیم داد.

در اصل پیامهای ضد رشد، از طریق چندین مکانیزم مکمل، می توانند از تکثیر سلولی جلوگیری کنند. پیام ممکن است که سلولهای در حال تقسیم را وارد ^O (حالت خاموش) کند، تا زمانی که عوامل خاجی بتواند دوباره سلول را وارد چرخه تکثیر کند. در حالت دیگر ممکن است سلولهای وارد یک فاز پسمیتوزی و تمایز یافته شوند که پتانسیل تکثیر خود را از دست بدهند. و در حالتی دیگر سلولها ممکن است برای آپوپتوز برنامهریزی شوند. همان طور که خواهیم دید، ژنهای سرکوبگر تومور تمام این "حقهها" را در چنته دارند تا نگذارند سلولها بدخیم شوند.



شکل P-9 بیماریزایی رتینوبلاستوم. بروز دو جهش در جایگاه RB موجود بر روی کروموزوم P-9 منجر به تکثیر نئوپلاستیک سلولهای شبکیه می شود. در شکل خانوادگی، همه سلولهای سوماتیک یک ژن جهش یافته RB را از یک والد حامل به ارث می برند. جهش دوم بعد از تولد جایگاه RB را در یکی از سلولهای شبکیه مبتلا می سازد. از سوی دیگر، در شکل تک گیر هر دو جهش ایجاد شده در جایگاه RB پس از تولد توسط سلولهای شبکیه کسب می شوند.

ژن RB : كاكم چرفه سلولي

بحث خود را با ژن رتینوبلاستوم (RB) آغاز میکنیم، نمونه اصلی و نخستین ژن سرکوبگر سرطان که کشف شد. همانند بسیاری از پیشرفتهای پزشکی، کشف ژنهای سرکوبگر سرطان ازطریق بررسی یک بیماری نادر حاصل شد که در این مورد رتینوبلاستوم یک تومور نادر دوران کودکی بود. حدود ۶۰٪ از رتینوبلاستومها تکگیر هستند و باقی موارد خانوادگی بوده، استعداد به این تومور در آنها بهصورت یک صفت اتوزومی غالب منتقل میشود. به منظور توجیه بروز تکگیر و خانوادگی یک تومور واحد، کنودسون در سال ۱۹۷۴ فرضیه دوضربه ای خود را که امروزه معروف است مطرح نمود، که از لحاظ مولکولی میتوان آن را بهصورت زیر بیان کرد:

- دو جهش (ضربه) لازم است تا رتینوبلاستوم ایجاد شود. اینها ژن RB را که بر روی کروموزوم 13q14 واقع است درگیر میسازند. جهت پیدایش رتینوبلاستوم هر دو آلل طبیعی جایگاه RB (دو ضربه) باید غیرفعال شوند (شکل ۱۹–۶).
- در موارد خانوادگی، کودکان یک نسخه معیوب از ژن RB را در تبار زایا به ارث میبرند؛ نسخه دیگر طبیعی است. رتینوبلاستوم هنگامی پدیدار میشود که ژن RB طبیعی در رتینوبلاستها در نتیجه بروز یک جهش سوماتیک از دست میرود. از آنجایی که در خانوادههای دارای رتینوبلاستوم تنها یک جهش سوماتیک واحد برای بروز این بیماری مورد نیاز است، انتقال خانوادگی از یک الگوی وراثتی اتوزومی غالب پیروی میکند.

درموارد تکگیر، هردو آلل طبیعی RB ازطریق بروز جهش سوماتیک در یکی از رتینوبلاستها ازدست میروند. نتیجه نهایی یکسان است: یک سلول شبیه که هردو نسخه طبیعی از ژن RB را از دست داده است سرطانی میشود.

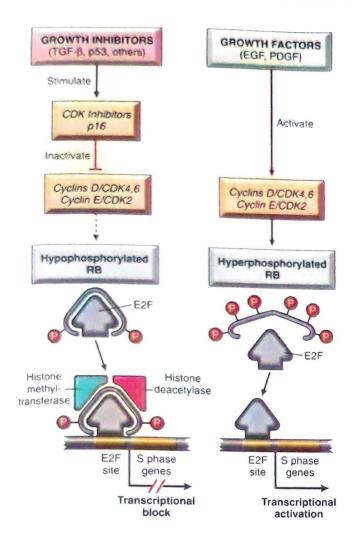
از مطالب فوق قابل استنتاج است که اگرچه خطر ایجاد رتینوبلاستوم در فرم خانوادگی به صورت غالب وجود دارد اما در سطح سلولی یک ژن RB سالم برای همه عملکرد نرمال سلول کافی است.

با وجود اینکه فقدان ژنهای RB طبیعی برای اولین بار در رتینوبلاستومها کشف گردید، اما امروزه معلوم شده است که ازدست رفتن این ژن به صورت هوموزیگوس رویداد نسبتا شایعی در چندین تومور، شامل سرطان پستان، سرطان سلول کوچک ریه و سرطان مثانه میباشد. بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم خانوادگی نیز در معرض خطر بسیار افزایشیافتهای برای ابتلا به استئوسارکومها و برخی از سارکومهای بافت نرم قرار دارند.

نقش RB، تنظیم نقطه وارسی G1/8 است. سلولها پیش از همانندسازی DNA بایستی از این گذرگاه [نقطه وارسی DNA] گذر DNA کنند. اگرچه همه فازهای چرخه سلولی بسیار دقیق و پایش شده است اما به لحاظ اهمیت، نقطه وارسی $G_1/8$ جایگاه ویژهای دارد. در فاز G_1 ، پیامهای گوناگون به هم ملحق میشوند تا مشخص کنند که ایا سلول چرخه سلولی را ادامه دهد یا اینکه تمایز بیابد. محصول ژن RB ـ یعنی پروتئین RB ـ نوعی پروتئین اتصال یابنده به DNA است که کانونی برای الحاق این پروتئین اتصال یابنده به DNA است که کانونی برای الحاق این فسفریلاسیون RB انجام میشود. پیامهایی که باعث متوقف شدن چرخه سلولی شوند منجر میشوند که RB در وضعیت شدن چرخه سلولی شوند منجر میشوند که RB در وضعیت هیپوفسفریله خود باقی بماند.

برای اینکه به این نقش حیاتی RB پی ببریم، بهتر است که مکانیسمهای پیش برندهٔ گذر از G_1 به S را مرور کنیم:

• آغاز تکشیر DNA نیازمند فعالیت مجموعه سیکلین E2F بوده و بیان سیکلین E وابسته به خانواده PNA در شکل (از عوامل رونویسی) است. در مرحله RB ، G میپروفسفریک فعال خود بسر میبرد و بیان آن به عوامل رونویسی خانواده E2F وابسته است و سبب مهار رونویسی سیکلین E2F میشود. RB هیپوفسفریله رونویسی با واسطه ایک E2F را حداقل به دو روش مهار میکند (شکل ۲۰-۶). ابستدا، E2F شکسته میشود و از تعامل با سایر فعال کنندههای رونویسی جلوگیری میشود. سپس RB پروتئینهای شکل دهنده نظیر هیستون و استئولات و پروتئینهای شکل دهنده نظیر هیستون و استئولات و



شکل ۴۰-۸ نقش RB در تنظیم محل بازرسی GI-S از چرخه سلولی. RB هیپوفسفریله که با عوامل نسخهبرداری از ژنهایی را که مجموعه می دهد، به DNA متصل شده و نسخهبرداری از ژنهایی را که محصولات آنها برای مرحله S چرخه سلولی لازم هستند مهار می کند. هنگامی که RB به وسیله کمپلکسهای سیکلین CDK4/D ، سیکلین CDK6/D ، سیکلین CDK6/D ، سیکلین و این ماده سپس نسخهبرداری از ژنهای مرحله S را فعال می نماید. و این ماده سپس نسخهبرداری از ژنهای مرحله CDK را قعال می نماید. فسفریلاسیون RB به وسیله مهارکننده های CDK مهار می شود، چون آنها کمپلکسهای سیکلین /CDK را غیرفعال می کنند. عملاً در تمام سلولهای سرطانی، اختلال تنظیم نقطه بازرسی GI-S به دلیل بروز جهش در یکی از چهار ژنی که فسفریلاسیون RB را تنظیم می کنند، مشاهده می شود؛ این ژنها (CDK4 ، RB) ، سیکلین CD ، و (P16) مشاهده می شود؛ این ژنها داده شده اند. CDK4 ، سیکلین CD ، و (CDKN2A میدردی)؛ CDK7 ، عامل رشد ایپدرمی؛ PDGF ، عامل رشد مشتق از پلاکت.

هیستون متیل ترانسفراز را به کار گرفته و به ژن پاسخدهندهٔ E2F نظیر سیکلین E متصل می شود. این آنزیمها کروماتین را در محل پیشبرنده تعدیل نموده و سبب ساخت DNA غیر حساس به عوامل رونویسی می شوند.

این حالت با پیامهای میتوززا تغییر میکند. پیامهای عوامل , شد به بیان سیکلین D و فعالیت مجموعه D-CDK4/6 مى انجامد. سطح فعاليت D-CDK4/6 به وسيلهاى آنتاگونیستهایی نظیر P16 تعدیل میشود. P16 خود سوژهای برای تنظیم رشد به وسیله مهارکنندههای رشدی نظیر TGF-β است. (عمل TGF-β، تعیین استانهای برای یاسخهای میتوززا است). اگر تحریک به اندازه کافی قوی باشد، مجموعه D-CDK4/6 را فسفريله و غيرفعال کرده و E2F آزاد می شود. E2F آزاد شده ژنهای هدف را تحت القای خود قرار می دهد (مانند سیکلین E). سپس مـجموعههای سیکلین CDK/E هـمانندسازی DNA و پیشرفت چرخه سلولی را تحریک میکنند. هنگامی که سلول وارد فاز S می شود، بدون تحریک فاکتورهای رشد بیشتر، خود را مهیای تقسیم میکند. طی فاز M، گروههای فسفات، به وسیله فسفاتازهای سلولی از RB برداشته شده و فرم هیپوفسفریله RB باز تولید می شود.

E2F تنها هدف RB نمی باشد. پروتئین تطبیق پذیر RB به عوامل رونویسی متنوعی که تمایز سلولی را تنظیم می کنند، اتصال می یابد. برای مثال، RB عوامل رونویسی میوسیت، ادیپوسیت، ملانوسیت و اختصاصی ما کروفاژ را تحریک می کند. بنابراین، مسیر Rb کنترل پیشرفت چرخه سلولی را در مرحله $G_0 - G_1$ با فرآیند تمایز همراه می کند؛ این امر توضیحی است بر اینکه تمایز چگونه با خروج سلول از چرخه سلولی مرتبط است.

با توجه به نقش مرکزی RB در کنترل چرخه سلولی، این سؤال مطرح می شود که چرا RB در همه سرطانها جهش نمی یابد. جهش دیگر ژنهای کنترل کننده فسفوریلاسیون RB از اثرات فقدان RB تقلید نموده و این ژنها در بسیاری از سرطانها که RB طبیعی دارند، جهش می یابد. برای مثال، فعالیت جهشی CDK4 یا بیان بیش از حد سیکلین D با تسهیل فعالیت جهشی RB و غیرفعال سازی آن سبب تکثیر سلولی فسفوریلاسیون RB و غیرفعال سازی آن سبب تکثیر سلولی می شود. در حقیقت، سیکلین D در بسیاری از تومورها بیش از حد ظاهر می شود که به علت تقویت یا جابجایی ژن سیکلین D1 دخ طاهر می شود که به علت تقویت یا جابجایی ژن سیکلین ایا است. غیرفعال سازی جهشی CDK1 چرخه سلولی را با فعالیت تظیم نشدهٔ سیکلین / CDK پیش می برد. همانطور که در بالا اشاره شد، ژن CDKN2A که مهارکننده P16 CDK کد می کند، هدف بسیار شایع غیرفعال سازی به وسیله حذف یا جهش، در بسیاری از تومورهای انسانی است.

واقعه اصلی فقدان کنترل چرخه سلولی طوری تفییر شکل بدخیمی مرکزی است و حداقل یکی از ۴ تنظیمکننده کلیدی چرخه سلولی در غالب سرطانهای انسانی جهش مییابد (P16، سیکلین

D، و RB و RR). به علاوه، پروتئینهای تغییر شکلدهندهٔ بسیاری از DNA ویروسهای انسان و حیوان تا حدی با خنثی سازی فعالیتهای مهارکننده رشد RB عمل میکنند. به عنوان مثال پروتئین E7 پاپیلوویروس (HPV) به شکل هیپوفسفریلهٔ RB اتصال می یابد. پروتئین RB که نمی تواند به عامل رونویسی E2F متصل شود، از نظر ساختاری حذف شده و سبب رشد بدون کنترل سلول می گردند.

ا خلاصه

ژن RB: حاکم چرخه سلولی

- همچون سایر ژنهای سرکوبگر تومور برای ایجاد سرطان، هر دو کیی RB بایستی غیر عملکردی شود.
- در موارد رتینوبلاستوم خانوادگی، یک کپی معیوب از RB در رده زایا وجود دارد، بابرایان برای غیر عملکردی کردن کامل RB، تنها یک جهش سوماتیک نیاز است.
- RB اثرات ضدتکثیری خود را با کنترل انتقال مرحله G_1 به S القا می کنند. شکل فعال RB هیپوفسفریله است و به عامل رونویسی E2F متصل می شود. این تعامل، رونویسی ژنهای شبیه سیکلین E(S) را که برای مضاعفسازی DNA لازمند مهار می کند و بنابراین سلولها در مرحله E(S) متوقف می شوند.
- پیامهای عامل رشد به بیان سیکلین D فعالشدن مجموعه سیکلین D-CDK4/6 غیرفعالسازی E2F تـوسط فسفوریلاسیون و بنابراین آزادسازی میانحامد.
- فقدان کنترل چرخهٔ سلولی اساس تغییر شکل بدخیمی است. تقریباً همه سرطانها نقطه کنترل G_1 را از طریق جهش RB یا ژنهایی تأثیرگذار بر عملکرد RB نظیر سیکلین CDK1 و CDK1 ناتوان مینمایند.
- بسیاری از DNA ویروسهای انکوژن نظیر HPV،
 پروتئینهایی را کدگذاری میکنند (نظیر E7) که به RB
 اتصال یافته و آن را غیرعملکردی میسازند.

ژن TP53 : نگهبان ژنوم

ژن سرکوبگر تومور TP53 یکی از شایع ترین ژنهایی است که در سرطانهای انسان دچار جهش میشوند. ژن p53 که نوعی فاکتور رونویسی است، با سه مکانیسم مانع تغییر شکل بدخیم میشود: فعال سازی توقف موقت چرخه سلولی (مرحله سکون)، القای توقف دائمی چرخه سلولی (مرحله پیری) و ایجاد مرگ سلولی برنامهریزی شده (آپوپتوز)، اگر RB را حسگر پیامهای خارجی

بدانیم، p53 را می توان به عنوان پایشگر مرکزی استرس داخلی در نظر گرفت که سلولهای تحت استرس را به سوی یکی از این مسیر هدایت میکند.

انواع مختلفی از استرسها می توانند مسیرهای پاسخ p53 را تحریک نمایند، از جمله آنوکسی، تحریک نامناسب رشدزا (مانند فعالیت لجامگسیخته MYC یا RAS)، و آسیب DNA. از طریق کنترل پاسخ به آسیب p53 ،DNA نقش بسیار مهمی در حفظ سلامت ژنوم بازی می کند؛ توضیحات بعدی به روشن شدن این نقش کمک می کنند.

در سلولهای سالم که تحت استرس قرار ندارند، p53 نیمه عمر کوتاه به دلیل عمر کوتاهی دارد (۲۰ دقیقه). این نیمه عمر کوتاه به دلیل همراهی با MDM2 (پروتیئنی که آن را هدف قرار داده و تخریب میکند) است. هنگامی که به طور مثال سلول به دلیل آسیب به DNA تحت استرس قرار دارد، "حسگرهایی" که شامل پروتئین کینازهایی مثل ATM (جهشیافته آتاکسی تلانژکتازی) هستند فعال میشوند. این کمپلکسهای فعال شده تغییرات پس از ترجمه در p53 را کاتالیز میکنند. این تغییرات سبب آزادشدن تحریک رونویسی از ژنهای هدف میشوند. صدها ژن مختلف تحریک رونویسی از ژنهای هدف میشوند. صدها ژن مختلف شناسایی شدهاند که رونویسی آنها توسط p53 تحریک میشود. این ژنها تغییرشکل نئوپلاستیک را با سه مکانیسم سرکوب این ژنها تغییرشکل نئوپلاستیک را با سه مکانیسم سرکوب

• توقف چرخه سلولي با و اسطه p53 رامي تو ان به عنو ان پاسخ اولیه به آسیب DNA درنظر گرفت (شکل ۲۱-۶). این امر در انتهای مرحله G₁ رخ می دهد و عمدتاً به وسیله نسخهبرداری از ژن CDKI، یعنی CDKN1A، که وابسته به p53 است انجام مي شود. همان گونه كه قبلاً شرح داده شد، ژن CDKN1A کمیلکسهای سیکلین / CDK را مهار می کند و از فسفریلاسیون RB که برای ورود سلولها به مرحله G_1 ضروری است جلوگیری مینماید. چنین وقفهای در چرخه سلولی اثرات مفیدی به همراه دارد، چراکه به سلول "فرصت نفس کشیدن" می دهد تا آسیبهای وارد شده به DNA را ترمیم نماید. p53 همچنین با القای پروتئینهای خاصی نظیر GADD45 (توقف رشد و آسیب DNA) که به ترمیم DNA کمک میکند، این روند را تقویت مینماید. اگر آسیب DNA با موفقیت ترمیم شود، p53 نسخهبرداری از MDM2 را افزایش می دهد، و ماده اخیر موجب کاهش p53 میگردد و انسداد چرخه سلول را از میان برمی دارد. چنانچه در حین این وقفه آسیب DNA با موفقیت ترمیم نشود، p53 ممکن است سلول را به سمت ييري يا أپويتوزر سوق دهد.

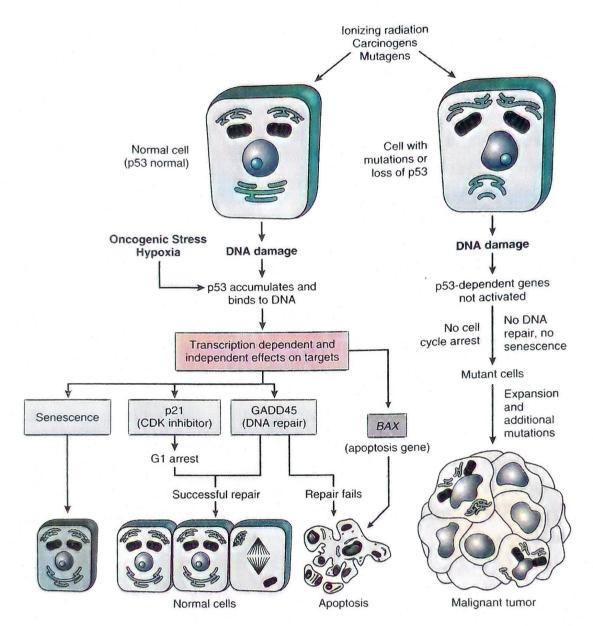
القای مرحله پیری توسط p53 نوعی توقف د ایمی چرخه سلول

ست و با تغییرات اختصاصی در ریختشناسی و بیان ژنی که آن را از مرحله سکون یا توقف برگشتناپذیر متمایز می سازد، همراه می باشد. مرحله سکون نیازمند فعالیت 53 و اینا RB و بیان واسطه های آنها از جمله CDKIs است. این نوع توقف سلولی به طور کلی برگشتناپذیر است اگرچه نیازمند بیان مستمر 53 می باشد. مکانیسم های مرحله سکون هنوز مشخص نشده اند، اما به نظر می رسد که با تغییرات کلی کروماتین همراهند که به طور مؤثر و دائمی بیان ژنی را دستخوش تغییر می سازند.

آپوپتوز القاشده توسط p53 با نقایص برگشتناپذیر DNA مکانیسم حفاظتی نهایی تغییر شکل بدخیمی است. واسطههای این واکنش بر ژنهای پیش اَپوپتوزی نظیر BAX و PUMA و APUMA هستند (بعداً شرح داده خواهند شد).

بهطور خلاصه، 53 واز طریق مکانیسمهای ناشناختهای آسیب DNA را حس میکند و به وسیله ایجاد توقف در مرحله G1 و القای ژنهای ترمیمکننده DNA، به ترمیم DNA کمک مینماید. سلولی که دچار آسیب DNA شده است و قادر به ترمیم آن نیست، به وسیله p53 به سمت آپوپتوز یا پیری هدایت میشود (شکل وسیله p53 به سمت آپوپتوز یا پیری هدایت میشود (شکل "۷-۶). با توجه به این فعالیتها، Tp53 را میتوان به حق "پاسدار ژنوم" نامید. در صورت فقدان عملکرد p53، آسیب DNA ترمیم نمیشود، جهشها در سلولهای در حال تقسیم تثبیت میگردند، و سلول وارد راه بیبازگشتی میشود که به تغییرشکل بدخیمی منتهی میگردد.

اهمیت TP53 در کنترل سرطانزایی را می توان با توجه به این حقیقت دریافت که بیش از ۷۰٪ سرطانهای انسان دارای نـقصی در این ژن هستند، و در باقی سرطانها نیز نقائصی در ژنهای بالادست یا پاییندست p53 مشاهده میشود. ناهنجاریهای دو آللي ژن TP53 عملاً در تمام انواع سرطانها يافت مي شود، از جمله کارسینومهای ریه، کولون، و پستان ـ که سه علت اصلی مرگومیر ناشی از سرطان هستند. در اکثر موارد، جهشهای غیرفعالکنندهای که هر دو اَلل p53 را درگیر میکنند در سلولهای سوماتیک رخ میدهند. در سایر تومورها نظیر برخی ساركومها، ژن Tp53 دست نخورده است اما به علت تقويت يا بیان بیش از حد ژن MDM2 (که نوعی مهارکننده قوی p53 را کد می کند)، عملکرد أن از دست رفته است. با شیوع کمتر، برخی از افراد یک الل جهشیافته p53 را به ارث میبرند؛ اختلال حاصله را سندرم لی -فرامنی مینامند. برخلاف بیمارانی که یک آلل جهشیافته RB را به ارث میبرند، طیف تومورهایی که در بیماران مبتلا به سندرم لی _ فرومنی ایجاد می شوند متنوع است: شایعترین انواع این تومورها شامل سارکومها، سرطان پستان، لوسمی، تومورهای مغزی، و کارسینومهای قشر فوق



شعکل ۴-۱ نقش p53 در حفظ یکپارچگی و سلامت ژنوم. فعال شدن p53 طبیعی به وسیله عوامل آسیبرسان به DNA یا به وسیله هیپوکسی، سبب توقف چرخه سلولی در G1 و القای ترمیم DNA ، از طریق تنظیم مثبت نسخه برداری از ژنهای مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین (p21) DNA و وقف چرخه سلولی در G1 می و DNA با موفقیت انجام نشود، و GADD45 می گردد. ترمیم موفقیت آمیز DNA به سلولها امکان می دهد که چرخه سلولی را از سر بگیرند. اگر ترمیم DNA با موفقیت انجام نشود، فعال شدن ژن BAX به وسیله Tp53 القا شده و موجب پیشبرد آپوپتوز یا پیری می گردد. در سلولهایی که دچار آسیب ژنتیکی شده اند تکثیر پیدا می کنند، و در آسیب شایت نئوپلاسم های بدخیمی را ایجاد می کنند.

کلیوی هستند. در مقایسه با تومورهای تکگیر، تومورهای بیماران مبتلا به سندرم لی ـ فرامنی در سن پایین تری رخ میدهند، و بیماران مبتلا ممکن است تومورهای اولیه متعددی داشته باشند.

همانند رتینوبلاستوم خانوادگی، به ارث بردن یک آلل جهشیافته Tp53، افراد را در معرض بدخیمی قرار میدهد، چراکه تنها یک "ضربه" دیگر برای غیرفعال سازی ژن کافی است. احتمال ایجاد تومور بدخیم در افراد داراری سندرم لی ـ فرامنی

(در مقایسه با جمعیت عمومی) تا سن ۵۰ سالگی، ۲۵ برابر بیشتر است. بر خلاف بیمارانی که ژن معیوب RB را به ارث بردهاند، طیف تومورهایی که در بیماران سندرم لی _ فرامنی می تواند ایجاد شود بسیار گوناگون است. انواع شایع تر سرطانهای ایجاد شده در این افراد: سارکومها، سرطان پستان، لوسمی، تومورهای مغزی و کارسینوم قشر آدرنال. درمقایسه با موارد تک گیر سرطان، افراد دارای سندرم لی _ فرامنی، در سن پایین تری مبتلا می شوند ممکن است به چندین سرطان اولیه دچار شوند.

همانند پروتئین رتینوبالاستوم، p53 طبیعی نیز می تواند توسط برخی ویروسهای DNAدار فاقد کارکرد شود. پروتئینهای کد شده توسط HPVهای انکوژنیک، ویروس هپاتیت (HBV) ه و احتمالاً ویروس اپشتین ـ بار می توانند به پروتئینهای p53 طبیعی متصل شده و کارکردهای حفاظتی آنها را خنثی کنند. بدین ترتیب، ویروسهای DNA دار می توانند دو تا از ژنهای سرکوبگر توموری که بهتر از همه شناخته شدهاند یعنی Rb و p53 را، براندازند.

خلاصه

ژن TP53 : نگهبان ژنوم

- پروتئین TP53 نمایشگر مرکزی استرس سلولی است و با آنوکسی، پیامرسانی نامناسب انکوژن یا آسیب DNA فعال میشود.p53 فعال شده بیان و فعالیت ژنهای دخیل در توقف چرخه سلولی، ترمیم DNA، مرحله سکون و آپوپتوز را کنترل میکند.
- p53 در فسفریلاسیون و فعالیت DNA در فسفریلاسیون و فعالیت DNA می انجامد. p53 فعال شده سبب رونویسی (p21) CDKN1A می شود که از فسفریلاسیون RB جلوگیری می کند و لذا سبب بلاک مرحله G_1 -S در چرخه سلولی می شود. این توقف به سلول اجازه می دهد تا DNA را ترمیم کند.
- اگر آسیب DNA ترمیم نشود، p53 مرحله پیری یا آپوپتوز را القا میکند.
- در ۷۰٪ تــومورهای انسـان، فـقدان هـموزیگوت p53 وجود دارد. مبتلایان به سندرم نادر لی ـ فـرامـنی یک کپی ناقص توالی ژنی را بـه ارث بـرده و کپی دوم در بافتهای سوماتیک از بین میرود. این بیماران مستعد انواع تومورها هستند.
- p53 نیز نظیر Rb با اتصال به پروتئینهای کد شده
 توسط DNA ویروسهای انکوژن نظیر HPV توانایی
 خود را از دست میدهند.

مسير عامل رشر تغييرشكل دهنده بتا

علی رغم اطلاعات زیاد موجود درباره روندهایی که ترمزهایی در چرخه سلولی ایجاد میکنند، مولکولهایی که پیامهای ضدتکثیری را به سلولها می فرستند کمتر شناخته شدهاند. شناخته شده ترین این مولکولها θ -TGF است که عضوی از یک خانواده فاکتورهای رشد دیمری می باشد و اعضای دیگر آن، اکتیوینها و پروتئینهای مورفوژنتیک استخوان هستند. در اکثر

سلولهای طبیعی اپی تلیال، اندوتلیال، و خونساز، TGF به صورت یک مهارکننده قوی تکثیر عمل می کند. این ماده از طریق اتصال به دو گیرنده، موسوم به انواع I و II، فرآیندهای سلولی را تنظیم می کند. دیمریزاسیون گیرنده از طریق اتصال به لیگاندها منجر به آبشاری از وقایع می شود که به فعال سازی رونویسی CDKIS و مهار فعالیت رشد و نیز سرکوب ژنهای محرک رشد از جمله $\mathrm{CDK4}$ ، و $\mathrm{CDK4}$ می شود.

در بسیاری از اشکال سرطان، اثرات مهارکننده رشد مسیرهای 2 TGF، به علت بروز جهشهایی در مسیرهای انتقال پیام TGF eta مختل میشوند. این جهشها ممکن است گیرنده ${\cal H}$ TGF نوع II را تحت تأثیر قرار دهند و یا مولکولهای SMAD را درگیر سازند که در انتقال پیامهای ضدتکثیری از گیرنده به هسته سلول نقش دارند. جهشهایی که گیرنده نوع II را درگیر میکنند در سرطانهای کولون، معده، و اندومتر مشاهده مے شوند. غیرفعال شدن جہش SMAD4 ، کـه یکی از ۱۰ پروتئین دخیل در روند انتقال پیام β TGF است، در سرطانهای لوزالمعده شایع است. با این حال، در سایر موارد سرطان، فقدان کنترل رشد وابسته به β -TGF در سطحی پائین دست مسیر پیامرسانی مرکزی رخ میدهد، بهطور مثال فقدان p21 و / یا بیان بیش از حد MYC. این سلولهای توموری در ادامه از سایر عناصر برنامه القا شده توسط $ag{TGF-}eta$ از جمله گریز ـ سرکوب سیستم ایمنی یا افزایش رگزایی جهت تسهیل پیشرفت تومور استفاده می کنند. بنابراین، ۲GF-β می تواند از رشد تومور جلوگیری کند و یا آن را افزایش دهد که این امر بستگی به وضعیت سایر ژنها در سلول دارد. در واقع همانطور که در آینده بحث خواهد شد، در بسیاری از تومورهای مرحله نهایی، پیامرسانی GF-β فرآیند تبدیل اپیتلیال به مزانشیمال (EMT) را فعال مىكند؛ اين فرآيند مهاجرت، تهاجم و متاستاز سلولی را افزایش می دهد.

موار تماسی NF2 و APC

هنگامی که سلولهای سرطانی در محیط آزمایشگاه رشد مییابند، تکثیر آنها با تماس سلولها با یکدیگر مهار نمیشود. یک تفاوت فاحش سبلولهای سرطانی این است که تکثیر سلولهای طبیعی، هنگامی که این سلولها، تک لایههای همریز تشکیل داده باشند، متوقف میشود. مکانیسمهایی که مهار تماسی را کنترل میکنند هنوز در حال کشفاند. ارتباطات سلول ـ سلول در بسیاری از بافتها توسط تاملات هومودایمری میان بسیاری از بافتها توسط تاملات هومودایمری میان پروتئینهای خلال غشایی به نام کادهرینها میانجیگری میشوند. طول ـ سلول را در لایههای اپیتلیال میانجیگری میکند. دو مکانیسم برای

توضیح اینکه چگونه کادهرین E، مهار تماسی را حفظ میکند، شرح داده شده است:

- یک مکانیسم به وسیله ژن سرکوبگر تومور NF2 واسطهگری مي شود. محصولات أن، نوروفيبرومين ٢ (كه معمولاً به أن مرلین میگویند) در مسیر پیامرسانیای که سبب حفظ مهار تماسی می شود، در پایین دست کادهرین ۴ فعالیت می کند. فقدان هموزیگوت NF2 موجب بـرخـی تـومورهای عـصبی می شود و جهشهای رده زایای NF2 موجب نوعی وضعیت مستعد تومور ارثی به نام نوروفیبروماتوز ۲ می شود.
- مكانيسم احتمالي بعدي اي كه از طريق أن كادهرين -E، مهار تماسی را تنظیم میکند، به توانایی آن در اتصال به β - کاتنین (نوعی پروتئین پیامرسان) مربوط است. β - کاتنین یک جزء کلیدی در مسیر پیامرسانی WNT است. مسیر WNT، مسیر گستردهای است، از این رو هنوز نقش این مسیر در تنظیم مورفولوژی و آرایش لایههای سلولهای اپیتلیال، بهطور كامل فهم نشده است.

از طریق نوعی بیماری ارثی به نام APC می توان متوجه اهمیت کادهرین E و B کاتنین شد. مشخصه این بیماری، ایجاد پولیپهای اَدنوماتوز متعدد در کولون است که این پولیپها، شانس زیادی برای تغییر شکل به سرطانهای کولون دارند. در این پولیپها، همیشه فقدان نوعی ژن سرکوبگر تومور به نام APC (هم اسم بیماری نامگذاری شده است) دیده می شود. APC به شیوهای غیرمعمول، اثرات ضد تکثیری القا می کند. APC نوعی پروتئین سیتوپلاسمی کد میکند که عملکرد غالب E- آن، پیشبرد تجزیه β - کاتنین است. علاوه بر کادهرین متصل شونده، β - کاتنین نیز، یک جزء کلیدی مسیر پیامرسانی WNT است (شکل ۲۲-۶). WNTها، فاکتورهای محلولی اند که به گیرندههای WNT متصل می شوند، سیس این گیرندهها، ییامهایی را مخابره می کنند که از تجزیه β - کاتنین، به واسطه جلوگیری می کند و به β - کاتنین اجازه می دهد که به هسته، APC رفته به عنوان فعال کننده رونویسی فعالیت کند. در سلول هایی که در حالت سکون اند و مواجههای با WNT ندارند، β- کاتنین سيتوپلاسمي، به وسيله كمپلكس تخريبي، تجزيه مي شود (APC جزئی از این کمیلکس است). در نبود APC (مثلاً در سرطانهای کولون)، تجزیه $\frac{\theta}{\theta}$ کاتنین انجام نمی شود و پاسخهای پیامرسانی WNT، حتی در نبود فاکتورهای WNT، به طرزی نامتناسب، فعال است. در اپی تلیوم کولون، این امر منجر به افزایش رونویسی ژنهای محرک رشد می شود (ژنهای نظیر سیکلین D1 و MYC و همچنین تنظیم کنندههای رشدی نظیر TWIST و SLUG) و در نهایت با افزایش بیان یک سری ژنها،

مهار تماسي كاهش مي بايد.

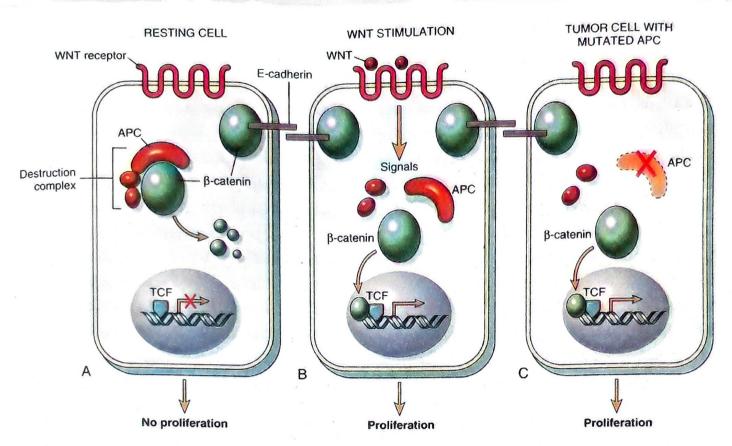
APC به صورت یک ژن سرکوبگر توموری تیپیک رفتار میکند. افرادی که به صورت مادرزادی دارای یک آلل جهشیافته هستند، طی دوران نوجوانی یا سالهای دهه ۲۰ زندگی خود، صدها تا هزاران پولیپ آدنوماتو در کولون بیدا می کنند. تقریباً در تمام موارد، یک یا چند عدد از این پولیسها دچار تغییرشکل بدخیمی می شوند، همانند سایر ژنهای سرکوبگر تومور، هر دو نسخه ژن APC میبایست از بین بروند تا تومور ایجاد شود. هنگامی که این اتفاق میافتد، ادنوما به وجود مى آيد. همان طور كه بعداً شرح داده مى شود، بروز سرطان کولون مستلزم جهشهای دیگری نیز هست. جهشهای APC در ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد تکگیر سرطان کولون مشاهده می شوند. مواردی از سرطان های کولون که دارای ژنهای APC طبیعی هستند، جهشهای فعال کنندهای در بتا ـ کاتنین دارند که أنها را نسبت به اثرات تخريبي APC مقاوم مي سازد.

خلاصه

عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا و مسیر های APC بتا- كاتنين

- با فعال نمودن ژنهای مهارکننده رشد ازجمله TGF-etaCDKLs و سركوب ژنهاي پيشبرنده رشد ازحمله MYC و سیکلینها سبب مهار تکثیر بسیاری از سلولها مي گردد.
- عملکرد $\mathrm{TGF}eta$ در بسیاری از تومورها توسط جهش گیرنده (کولون، معده و اندومتر) یا غیر فعالسازی جهشی ژنهای SMAD که پیامرسانی TGF را القا مىكنند (لوزالمعده)، سركوب مىگردد.
- ژن APC فعالیتهای ضد تکثیری خود را با تنظیم تخریب پروتئین سیتوپلاسمی β - کاتنین بیان می δ ند. با فقدان APC، بتا ـ كاتنين تخريب نمي شود و وارد هسته شده، در آنجا به عنوان عامل رونویسی پیشبرنده رشد، اثر می کند.
- در سندرم پولیپ آدنوماتوز، به ارث رسیدن جهش یک ردهٔ ژنی APCسبب ایجاد صدها پولیپ کولون در جوانی می شود. یک یا بیشتر این پولیپها به سرطان کولون منتهی میشوند. فقدان سوماتیک هر دو آلل ژن APC در تــقریباً ۷۰٪ ســرطانهای ت*کگــیر کــو*لون مشاهده می شود.

¹⁻ adenomatous polyposis coli



شعکل 7-7 نقش APC در تنظیم ثبات و عملکرد بتا-کاتنین. APC و β -کاتنین اجزای مسیر انتقال پیام WNT هستند. (A) در سلولهای در حال استراحت (که در معرض WNT نیستند)، β -کاتنین یک کمپلکس ما کر ومولکولی حاوی پر و تئین APC تشکیل می دهد. این کمپلکس سبب تخریب β -کاتنین می شود، و سطح β -کاتنین در داخل سلول پایین است. (B) هنگامی که سلولها به وسیله مولکولهای ترشح شده WNT تحریک می شوند، کمپلکس تخریبی مذکور غیرفعال می شود، تخریب β -کاتنین رخ نمی دهد، و سطوح سیتوپلاسمی آن افزایش می یابند؛ β -کاتنین به هسته تغییر مکان می در آنجا به TCF متصل می شود؛ TCF یک عامل نسخه برداری است که چند ژن دخیل در چرخه سلولی را فعال می کند. (C) هنگامی که APC دچار جهش می شود یا وجود ندارد، تخریب β -کاتنین رخ نمی دهد، β -کاتنین به هسته جابه جا می شود، و در فعال کردن ژنهای پیشربرنده چرخه سلولی شرکت می کند، و سلولها به گونهای رفتار می کنند که گویی تحت تحریک مداوم به وسیله مسیر WNT قرار دارند.

تغيير متابوليسم سلولى

حتی در حضور اکسیژن فراوان، سلولهای سرطان، نوع متمایزی از متابولیسم سلولی از خود بروز میدهند که مشخصه آن میزان بالای برداشت گلوکز و افزایش تبدیل گلوکز به لاکتوز (تخمیر) از طریق مسیر گلیکولیتیک است. این پدیده را اثر و اربرگ یا گلیکولیز هو ازی مینامند (در حقیقت Otto Warburg در سال گلیکولیز هو ازی مینامند (در حقیقت ۱۹۳۱ به خاطر این کشف، به دریافت جایزه نوبل نایل شد). به لحاظ بالینی، از این "اشتهای گلوکز" تومور، برای نمایانسازی تومورها از طریق اسکن TPT استفاده می شود. در این اسکن، به بیماران آگلوکز، به صورت ترجیحی توسط سلولهای تومور برداشته گلوکز، به صورت ترجیحی توسط سلولهای تومور برداشته می شود (همچنین توسط بافتهایی که به طور فعال تقسیم می شوند ـ نظیر مغزاستخوان ـ نیز برداشت می شود). اغلب می شود می تومورها، PFT مثبتاند و آنهایی که به سرعت رشد می کنند، به به طور مشخص تری، اسکن PETشان مثبت می شود.

این کشف واربورگ برای سالیان متمادی نادیده گرفته شد ولی در دهه گذشته، یکی از فعال ترین زمینه ها برای تحقیقات سرطان بود. مسیرهای متابولیک (همانند مسیرهای پیامرسانی) در سلولهای نرمال و سرطانی هنوز هم تا حدی مبهم است و جزئیات بسیار پیچیده در این زمینه وجود دارد اما یک سؤال ساده در بطن اثر واربورگ وجود دارد: چه مزیتی برای سلولهای سرطانی دارد که به جای فسفریلاسیون هوازی (که به ازای هر مولکول گلوکز ۳۶ مولکول TP تولید میکند) به گلیکولیز غیر مؤثر (به ازای هر مولکول گلوکز که مولکول گلوکزی ۲ مولکول مولکول گلوکزی نیم سؤال هسته شدهاند؟ در حالی که در حال فکر کردن به پاسخ این سؤال سرعت تکثیر می یابند نیز به تخمیر بی هوازی متکیاند (از جمله سرعت تکثیر می یابند نیز به تخمیر بی هوازی متکیاند (از جمله بافتهای جنینی و لنفوسیتهایی که درحالت پاسخ ایمنیاند). بافتهای جنینی و لنفوسیتهایی که درحالت پاسخ ایمنیاند). بنابراین "متابولیسم واربورگ" مختص سرطان نیست بلکه ویژگی عمومی سلولهای در حال رشد است.

ياسخ اين پرسش، ساده است: گليكوليز بيهوازي، واسطههای متابولیکیای را برای سلولهای تـقسیمشونده فـراهـم میکند که برای ساخت اجزای سلولی مورد نیاز است در حالی کـه فسفريلاسيون اكسيداتيو ميتوكندريايي ايس مصالح را فراهم نمی کند. اگر در نظر بگیریم که سلولهای در حال رشد چه نیازهای مهم و فراوان بیوسنتتیکی دارند ـ این سلولها پیش از تقسیم به دو سلول دختر بایستی همه اجزای سلولی اعم از RNA ، DNA ، پروتئین، چربی و ارگانلها را دو برابر کنند ـ ياسخ دادن به سؤال موردنظر سادهتر مى شود. فسفريلاسيون اکسیداتیو با وجود اینکه ATP فراوانی ایجاد میکند اما قادر به تولید هیچ ماده کربن داری که در ساخت سلول استفاده شود نیست. حتی سلولهای که از لحاظ رشدی فعال نیستند نیز بایستی برای سنتز ماکرومولکولهایی که برای بقای سلول مورد نیاز است، برخی واسطههای متابولیکی را از طریق مسیرهایی غیر از فسفریلاسیون هوازی تولید کنند.

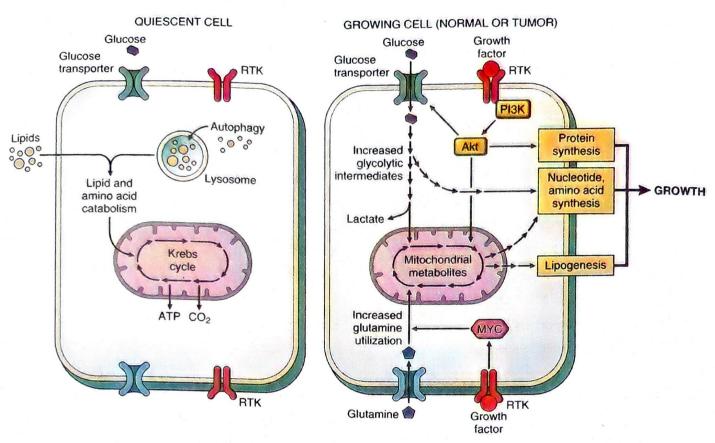
متقابلاً، در سلولهایی که در حال رشد و تکثیراند، تنها درصد کمی از گلوکز سلولی در مسیر فسفریلاسیون اکسیداتیو (هوازی) قرار می گیرد، به نحوی که به طور میانگین در این سلولها، به ازای مصرف هر مولکول گلوکز حدود ۴ مولکول ATP تولید می شود. این تعادل (میزان بالای تخمیر بی هوازی، بهعلاوه اندکی فسفریلاسیون هوازی) برای رشد، بهترین است. درنتیجه بایستی که سلولهای در حال رشد وابسته به متابولیسم میتوکندریایی باشند. با این حال، نقش اصلی میتوکندری در سلولهای در حال رشد، تولید ATP نیست، بلکه انجام واکنشهایی است در جهت تولید واسطههای متابولیکی و این واسطههای متابولیکی به عنوان مصالحی جهت سنتز اجزای سلولی به کار می روند. به عنوان مثال بیوسنتز لیپید، نیازمند استیل کوآ است و استیل کوآ از واسطههایی نظیر سیترات ـ که در میتوکندری تولید می شود ـ ایجاد می گردد.

اما چه عاملی آغازگر این برنامهریزی مجدد متابولیسمی در سلولهای بدخیم و طبیعی در حال رشد است. برنامهریزی مجدد متابولیکی، به وسیلهٔ آبشارهای پیامرسانی پایین دست گیرندههای عوامل رشد (مسیرهایی که بهطور شایع و یکسان توسط انکوژنها و ژنهای سرکوبگر تومور سرطانها دست خوش تغییر میشود) اتفاق میافتد. بنابراین، درحالی که در سلولهای طبیعی در حال رشد، با پایان رشد، گلیکولیز بیهوازی کاهش می باید، در سلولهای سرطانی به علت عم<mark>لکرد انکوژنها و از دست رفتن</mark> عملکرد ژنهای سرکوبگر تومور، این برنامهریزی مجدد پایدار میماند. برخی از این ارتباطات بین فاکتورهای پیامرسان محرک رشد و متابولیسم سلولی در شکل ۲۳-۶ آمده است و شامل موارد زير مي باشد:

- پیام رسانی گیرنده عامل رشد. علاوه بر مخابره پیامهای رشد به هسته، پیامهایی که از گیرندههای فاکتور رشد مخابره می شود، موجب افزایش برداشت گلوکز و مهار فعالیت پیروات کیناز نیز مى گردد. پيروات كيناز، آخرين مرحله مسير گليكوليز را كاتاليز مى كند (يعنى تبديل فسفوانول پيروات به پيروات). اين اثر مهارى موجب ساخته شدن وأسطههاى گليكوليتيك بالادست می شود که این واسطه ها برای سنتز RNA ،DNA و پروتئین مصرف مي شوند.
- پیام رسانی RAS. پیامهای پایین دست RAS، موجب افزایش فعالیت انتقال دهندههای گلوکز و چند برابر شدن آنزیمهای گلیکولیتیک میشوند و در نتیجه این امر، گلیکولیز افزایش مى يابد. اين افزايش گليكوليز، سبب ورود واسطههاي میتوکندریایی به مسیرهایی می شود که به سنتز لیپید منجر مى گردند. همچنين گليكوليز سبب تحريك فاكتورهاي لازم برای سنتز پروتئین نیز می گردد.
- MYC. همان طور که پیشتر ذکر شد، مسیرهای محرک رشد سبب افزایش بیان فاکتور رونویسی MYC می گردند که این MYC سبب تغییر در بیان ژنهایی میگردد که در متابولیسم آنابولیک و رشد سلولی نقش دارند. در میان این ژنهایی که توسط MYC تنظیم می گردند، چندین آنزیم گلیکولیتیک و گلوتامیناز وجود دارد. این آنزیمها برای استفاده میتوکندری از گلوتامین (یک منبع کلیدی ترکیبات کربن که برای بیوسنتز مصالح سلولي مورد نياز است) الزامي اند.

روی دیگر سکه این است که سرکوبگر تومور، اغلب مسیرهای متابولیکهای رشد سلول را مهار میکنند. پیش تر صحبت کردیم که سرکوبگرهای تومور NF1 و PTEN با اثر بر پیامهای پایین دست گیرندههای رشد و RAS، اثر "ترمز" مانند خود را ایفا کرده و از این طریق یه مقابله با اثر واربورگ بر می آیند. در واقع احتمالاً بیشتر (و شاید همه) سرکوبگرهای تومور از این طریق با اثر واربورگ مقابله میکنند. به عنوان مثال، p53 که احتمالاً مهمترین سرکوبگر تومور است موجب تنظیم افزایشی ژنهایی میشود که برداشت گلوکز، گلیکولیز، لیپوژنز و توليد NADPH را مهار ميكنند (NADPH، كوفاكتوري الزامي برای بیوسنتز ماکروملکولها است). بنابرین روشن است که عملکرد بسیاری از انکوپروتئینها و سرکوبگرهای تومور با متابولیسم سلولی پیوند خورده است.

علاوه بر اثر واربورگ، دو لینک ارتباط دیگر بین متابولیسم سلول و سرطان وجود دارد که شایستهٔ مختصری توضیح است: اتوفاژی (خودخواری) و مجموعهای از جهشها که به تولید انكومتابوليتها منجر مي شود.



شیکل ۲۳-۶ متابولیسم و رشد سلول. سلولهای در حالت سکون به طور عمده برای تولید ATP، متکی به چرخه کربس اند؛ در شرایط گرسنگی، اتوفاژی (خودخواری) نیز منبعی برای سوخت می گردد. در زمانی که سلولهای نرمال تحت تأثیر محرکهای رشد، برداشت گلوتامین و گلوکز را افزایش دهند، مصالح سنتز نوکلئوتید، پروتئیین و لیپید فراهم می گردد. در سرطانها، جهشهایی که مسیرهای پیام رسانی فاکتور رشد و سایر فاکتورهای کلیدی نظیر MYC را درگیر میکند، موجب می شود که مسیرهای متابولیکی از تنظیم خارج شود. به این پدیده اثر و اربورگ می گویند.

اتوفاری (فورفواری)

اتوفاژی وضعیتی از کمبود شدید مواد غذایی است که در آن سلولها نه تنها رشد خود را متوقف میکنند بلکه از اندامکهای خود، پروتئینها و غشاهای خود بهعنوان منبع کربن جهت تولید انرژی استفاده میکنند (فصل ۲). اگر این روشن تطابق شکست بخورد، سلول می میرد. سلول های تومور اغلب تحت شرایط محیطی مرزی قادر به رشدند، بدون اینکه اتوفاژی در آنها رخ دهد. این امر بیانگر این است که احتمالاً مسیرهای القاگر اتوفاژی در این سلول ها از کار افتاده است. در همین راستا، چند تا از ژنهایی که سبب پیشبرد اتوفاژی میشوند، سرکوبگر توموراند. اینکه آیا همیشه اتوفاژی برای سلولهای سرطانی امری نامبارک است یا خیر، در حال تحقیق و بررسی است. به عنوان مثال ممکن است در شرایط کمبود شدید مواد غذایی، سلولهای سرطانی از اتوفاژی استفاده کنند و در حالت "خوابیده" قرار گیرند؛ حالتی از خواب متابولیک که طی آن سلولها در شرایط سخت، مدت طولانی زنده میمانند. این باور وجود دارد که این سلولها می توانند نسبت به درمان هایی که سلول های در حال تقسیم را از

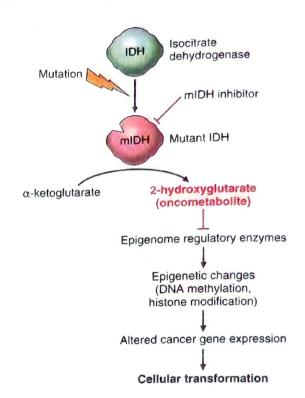
بین میبرد، مقاومت داشته باشند و بنابراین ممکن است علتی برای شکست درمان باشند. بنابراین براساس نحوه تنظیم مسیرهای پیامرسانی درون سلولی، ممکن است که اتوفاژی دوست یا دشمن سلولهای سرطانی باشد.

انكومتابوليتها

یک گروه شگفت آور دیگر از تغییرات ژنتیکی که در توالی یابی ژنوم تومورها کشف شده است، آنزیمهای جهش یافتهای است که در چرخه کربس فعالیت دارند. در این میان، ایزوسیترات دهیدروژناز جهش یافته، بیشتر مورد توجه قرار توجه گرفته است و نوعی مکانیسم سرطان زایی جدید کشف شده است که به آن انکومتابولیسم می گویند (شکل ۲۴–۶).

مراحل فرضی مسیر سرطانزایی IDH جهشیافته را در بر میگیرد:

• IDH دچار جهش می شود که طی آن جابه جایی آمینواسیدی در ریشه های منطقه فعال آنزیم رخ می دهد. در نتیجه این پروتئین جهش یافته نمی تواند همچون یک



شیکل ۲۴-۶ نیحوه کینش انکومتابولیت ۲- هیدروکسی گلوتارات (2-HG) در سلولهای سرطان با ایزوسیترات دهیدروژناز جهش یافته (mTDH).

ایزوسیترات دهیدروژناز عمل کند و در عوض نوعی توانایی آنزیمی جدید به دست می آورد که می تواند تولید ۲– هیدروکسی گلوتارات (HG) را کاتالیز کند.

- 2-HG موجب مهار چندین اَنزیم عضو خانواده TET نظیر TET2 می شود.
- TET2 یکی از چندین فاکتوری است که متیلاسیون TET2 را تنظیم میکند. همان طور که به خاطر دارید، متیلاسیون DNA نوعی تعدیل اپیژنتیکی است که بیان نرمال ژن را کنترل میکند و اغلب در سرطانها دچار تغییر میشود. طبق این مدل، از دست رفتن فعالیت TET2، منجر به الگوهای غیر طبیعی متیلاسیون DNA میشود.
- مـتیلاسیون غـیر طـبیعی DNA مـنجر بـه بـدبیانی (misexpression) در ژنهای سرطانی میشود کـه هـنوز ناشناخته است و در نتیجه آن ترانسفورماسیون سـلولی و سرطانزایی رخ میدهد.

بنابراین طبق این سناریو، IDH جهش یافته، از طریق تولید 2-HG به عنوان انکوپروتئین عمل میکند و به این 2-HG تولید شده انکومتابولیت می گویند. جهشهای سرطانزای IDH در مجموعه متنوعی از سرطانها توصیف شده است، شامل بخشی از کلانژیوکارسینومها، گلیومها، لوسمیهای میلوئید حاد و

سارکومها. از لحاظ اهمیت بالینی، از آنجایی که پروتئینهای IDH جهش یافته، ساختاری تغییر یافته دارند، می توان داروهایی تولید کرد که IDH جهشیافته را مهار کنند ولی بر IDH طبیعی اثری نداشته باشند. این داروها، در حال حاضر بر بیماران سرطانی آزمایش شده است و اثرات درمانی قابل توجهای گذاشته است. این امر مثالی است از اینکه چگونه بررسی دقیق مکانیسمهای سرطانزایی می تواند به تولید داروهای ضد سرطان منتهی شود.

خلاصه

تغيير متابوليسم سلولي

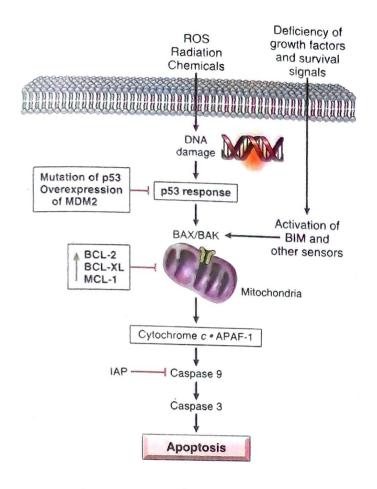
- متابولیسم واربورگ، نوعی از متابولیسم محرک رشد است. این اثر که برتری گلیکولیز بر فسفریلاسیون اکسیداتیو است، در سلولهای نرمال به وسیله مواجهه با فاکتورهای رشد ایجاد میشود ولی در سرطانها به علت برخی جهشها بهطور ثابت وجود دارد.
- بسیاری از انکوپروتئینها، در متابولیسم واربورگ شرکت دارند یا آن را القا میکنند (نظیر RAS MYC گیرندههای عوامل رشد جهش یافته) و بسیاری از سرکوبگرهای تومور با آن مقابله میکنند (نظیر p53 NFI PTEN).
- استرس میتواند سبب شود که سلولها طی فرآیندی به نام اتوفاری، اجزای سلولی خود را مصرف کنند. سلولهای سرطانی ممکن است جهشهایی داشته باشند که از اتوفاری جلوگیری کند یا ممکن است که از این فرآیند برای تأمین مواد غذایی و ادامه رشد و بقا استفاده کنند.
- برخی انکوپروتئینها، نظیر IDH جهش یافته، به وسیله تولید سطوح بالای انکومتابولیتها عمل میکنند. این انکومتابولیتها، اپیژنوم را تغییر میدهند و درنتیجه به تغییر در بیان ژنهای انکوژن منتج میشوند.

فرار از مرگ سلولی

سلولهای سرطانی، معمولاً محتوی جهشهایی در ژنهای تنظیمکننده آپوپتوزاند که سلولها را در برابر مرگ سلولی مقاوم میکنند. همان طور که در فصل ۲ بحث شد، اپوپتوز یا مرگ سلولی تنظیم شده به تبدیل سلولها به اجرای تشکیل دهنده است که این اجرای و تکههای ایجاد شده بدون ایجاد التهاب توسط سلولهای همسایه و فاگوسیتهای پیشرفته مصرف

می شود. به یاد دارید که دو مسیر برای آپوپتوز وجود دارد: مسیر خارجی که توسط گیرندههای مرگ FAS و لیگاند FAS تحریک می شود، و مسیر داخلی (که به مسیر میتوکندربایی نیز معروف است) که به وسیله اختلالاتی نظیر فقدان عوامل رشد و آسیب DNA تحریک می شود. در سلولهای سرطانی استرسهایی وجود دارد که می تواند آغازگر آپوپتوز باشد (به خصوص آسیب DNAای که دارند). این استرسها هنگامی که تومورها تحت شیمی درمانی یا پرتو درمانی اند، چندین و چند برابر می شوند به نحوی که از طریق فعال کردن مسیرهای داخلی آپویتوز، سلولهای تومور را میکشند. بنابراین در اینجا یک فشار انتخابی قوی وجود دارد (چه قبل و چه طی درمان) تا سلولهای سرطانی بتوانند مقاومتی نسبت به استرسهای درونیای که أپوپتوز را القا مىكند، پيدا كنند. بر همين اساس، عمده راهى كه سلولهای سرطانی از طریق آن از آپوپتوز فرار میکنند، اکتساب جهشها و تغییراتی در بیان ژن است که اجزای کلیدی مسیر داخلی را غیر فعال میکند یا موجب تغییر در تعادل فاکتورهای تنظیمکننده میشود به نحوی که در شرایط استرس داخلی، بقای سلول را ترجیح دهند (شکل ۲۵–۶).

پیش از آنکه به شیوههای مقاومت نسبت به آپوپتوز ورود کنیم، بایستی به طور مختصر مسیر داخلی را مرور کنیم، فعال شدن این مسیر موجب نفوذپذیر شدن غشاء خارجی میتوکندری و آزاد شدن مولکولهایی نظیر سیتوکروم C می شود که آپوپتوز را آغاز میکنند. یکیارچگی غشای خارجی میتوکندری توسط پروتئینهای پیش آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی خانواده BCL2 تنظیم می شود. پروتئین های پیش اَپوپتوزی BAX و BAK برای آیویتوز ضروریاند و مستقیماً سبب افزایش نفوذپذیری میتوکندری می شوند. عمل این پروتئینها توسط اعضای ضداً بويتوزي اين خانواده نظير BCL2 و BCL-X مهار می شود. مجموعه سومی از پروتئینها که پروتئینهای فقط BH3 نامیده می شوند و شامل پروتئینهای BBD ،BAD و PUMA هستند، تعادل میان اعضای پیش اپوپتوزی و ضد آپوپتوزی خانواده BCL2 را تنظیم میکنند. پروتئینهای فقط BH3 با خنثی کردن عمل پروتئینهای ضدآپوپتوزی نظیر BCL-X₁ و BCL-X₁ سبب افزایش آپوپتوز می شوند. زمانی که مجموع تمامی پروتئینهای BH3 بیان شده برسد ضداً پوپتوزی پروتئين BAK و BAK "غلبه مي كند"، BAK و BAK فعال شده و منافذی در غشای میتوکندری تشکیل می دهند. سیتوکروم C به داخل سیتوزول نشت می کند و در آنجا به APAF-1 متصل شده و کاسیاز - ۹ را فعال می کند. کاسیاز - ۹ همانند کاسپاز - ۳ در مسیر خارجی کاسیازهای اعدامکننده را تجزیه و فعال میکند. کاسیازها توسط خانوادهای از پروتئینها به نام پروتئینهای



شیکل ۲۵-۶ مسیرهای داخلی و مکانیسمهای اصلیای که سلولهای p53 توموری برای فرار از مرگ سلول از آنها استفاده میکنند: (۱) فقدان p53 یا از طریق جهش یا از طریق آنتاگونیستی به اسم MDM2. (۲) غیرفعالسازی مجموعه پیامرسانی توسط پروتئین FLICE. (۳) کاهش خروج سیتوکروم C از میتوکندری درنتیجهٔ تنظیم افزایشی عوامل ضد آیو بتوزی نظیر BCL2. کاهش MCL-I و BCL-XL.

مهارکننده آپوپتوز (IAP) مهار می شوند (از طریق اتصال به کاسپاز ۹- و جلوگیری از آپوپتوز).

در قالب این متن می توان راههای اصلی ای که سلولهای سرطانی آپوپتوز را دور می زنند، تشریح کرد (شکل ۲۵–۶). این مکانیسمها اغلب شامل فقدان P53 (جزء کلیدی در مراحل اولیه مسیر داخلی) و بیان افزایش یافته اجزای خانواده ضد آپوپتوزی Bcl2، می شوند.

• فقدان کارکرد TP53. همانطور که بحث شد، دیدیم که TP53 بهطور شایع در سرطانها جهش مییابد و میزان جهشهای TP53 در تومورهایی که پس از درمان عود میکنند، بالاتر نیز میباشد. علاوه بر وجود جهشها TP53 در سرطانها، در یک سری از ضایعات سرطانی دیگر، عملکرد p53 بهطور غیر مستقیم مختل میشود؛ عموماً از

¹⁻ inhibitor of apoptosis proteins

طریق تشدید MDM2 که نوعی مهارکننده p53 است. نبود عملکرد p53 باعث می شود که بیان PUMA افزایش پیدا نکند؛ PUMA یک عضو پیش آپوپتوزی فقط -BH3 از خانواده BCL2 است که هدف مستقیم p53 به شمار می رود. در نتیجه این سلولها در سطحی از استرس و آسیب DNA به بقا ادامه می دهند که در حالت عادی سبب مرگ سلولهای طبیعی می شود.

بیان افزایش یافته عضو پیش آپوپتوزی خانو اده BCL2. افزایش بیان BCL2 یک واقعه شایع است که به محافظت سلولها در برابر اَپوپتوز منجر می شود. این واقعه در چندین مکانیسم مختلف رخ می دهد. یکی از مثال هایی که به خوبی تشریح شده است، در لنفوم فولیکولار (فیصل ۱۲) یافت می شود. این تومور سلول B، محتوی نوعی جابهجایی کارکتر سیتیک است، به نحوی که در این جابهجایی (14;18) (q32;q21)، BCL2 (كـه در 18q21 واقع است) بـه ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (واقع در 14q32) که به لحاظ رونویسی فعال است، ملحق می شود. این کثرت حاصله در BCL2، لنفوسیتها را در برابر آپوپتوز محافظت می کند، به نحوی که می توانند مدت زمان طولانی به حیات خود ادامه دهند. این حیات طولانی لنفوسیتها منجر به تجمع مداوم لنفوسیتهای B و در نتیجه لنفادنوپاتی می شود. از أنجایی که به علت افزایش بیان BCL2، در النفومهای فولیکولار بیشتر کاهش مرگ رخ میدهد تا تکثیر انفجاری، این تومورها بیشتر سیر بطئی (کند رشد) دارند. در سایر تومورها نظیر لوسمی لنفوسیتیک مزمن (فصل ۱۲)، به نظر میرسد که علت افزایش BCL2، کاهش بیان micro-RNAهای اختصاصی باشد که در حالت عادی بیان BCL2 را کاهش میدهند. بسیاری از مکانیسمهای دیگری که موجب افزایش بیان اعضای خانواده BCL2 میشوند (خصوصاً در زمینه شیمی درمانی)، توصیف شده است. به ع_نوان مــثال، تشـدید ژن MCL1 در زیـرگروهی از سرطانهای ریه و پستان دیده شده است.

دانستن مکانیسمهای فرار سرطانها از مرگ سلولی، سبب تولید ردههای مختلفی از دارو شده است. باز گرداندن عملکرد p53، در تومورهایی که جهش TP53 دارند، مشکل بزرگی است (به علت دشواری ذاتی "تعمیر" ژنهای مشکلدار)، اما در تومورهایی که p53 به علت بیان افزایشیافته مهارکنندهاش (MDM2) غیرفعال شده است، این امر شدنی است. در واقع، مهارکنندههای p53 را دوباره فعال میکنند و سبب القای آپوپتوز در تومورهای دارای تشدید ژن MDM2 میشود؛

تومورهایی همچون برخی انواع سارکومها. این اقدام، در کارآزماییهای بالینی آزمایش شده است. با ساخت داروهایی که فعالیت پروتئینهای فقط BH3 را تقلید میکنند و عملکرد اجزای ضد آپوپتوزی خانوادهٔ BCL2 (خصوصاً خود BCL2) را مهار میکنند، انتظار میرود نتایج امیدوارکننده تری حاصل شود. این داروها در برابر تومورهایی که مشخصه آنها افزایش بیان BCL2 است (نظیر لوسمی لنفوسیتیک مزمن)، اثرات قویای دارند و انتظار میرود که طی سالهای بعدی، جزئی از درمان استاندارد سرطان شوند.

اخلاصه

گریز از آپوپتوز

- فرار سرطانها از مرگ سلولی، عمدتاً به علت ناهنجاریهای اکتسابیای رخ میدهد که در مسیر داخلی (میتوکندریایی) آپوپتوز اختلال ایجاد می کنند.
- شایع ترین ناهنجاری که رخ می دهد، فقدان عملکرد
 P53 است؛ چه از طریق موتاسیونهای TP53 و چه از طریق بیان افزایش یافته مهارکننده P53 (MDM2).
- سایر سرطانها از طریق بیان افزایش یافته اعضای ضد آپوپتوزی خانواده BCL-XL BCL2 (نظیر BCL2 و MCL1) از مرگ سلولی فرار میکنند. افزایش بیان موارد مذکور سبب محافظت سلول در برابر عمل BAX و BAK (اعضای پیش آپوپتوزی خانواده (BCL2) میشود.
- در اکثر لنفومهای سلول B فولیکولار، سطح BCL2 بالاست، چرا که جابهجایی (14;18)، سبب الحاق ژن
 BCL2 بـه جـزء تـنظیمکننده ژن زنـجیره سـنگین ایمونوگلوبولین شده است.
- مهارکنندههای MDM2 (که P53 را فعال میکنند) و مهارکنندههای خانواده BCL2 از طریق تحریک مسیر داخلی آپوپتوز سبب مرگ سلولهای سرطانی میشوند و در قالب داروهای درمان سرطان، در حال توسعهاند.

پتانسیل نامحدود همانندسازی (جاودانگی)

بر خلاف سلولهای عادی، سلولهای سرطانی می توانند به صورت نامحدود تکثیر شوند همان طور که در بخش مربوط به پیری سلول شرح داده شد (فصل ۲)، اکثر سلولهای طبیعی انسان توانایی ۶۰ تا ۲۰ بار تکثیر را دارند. پس از این تعداد تکثیر، سلولها توانایی تقسیم شدن را از دست می دهند و وارد یک

مرحله پیری بدون تکثیر می شوند. این پدیده به کوتاه شدن تدریجی تلومرهای انتهای کروموزومها نسبت داده شده است. عواقب این کوتاه شدن زمانی که قابل توجه باشد، چشمگیر است.

تلومرهایی که به طور قابل ملاحظه فرسوده شدهاند، توسط ماشین ترمیم DNA به عنوان شکستهای DNA دو رشتهای ماشین ترمیم DNA به عنوان شکستهای DNA دو رشته سلولی و شناسایی می کردند که این امر موجب توقف چرخه سلولی که پیری می شود (از طریق عمل TP53 و RB). در سلولهایی که TP53 یا RB آنها از طریق جهش از کار افتاده است، به عنوان آخرین تلاش برای حفظ سلول، مسیر "الحاق انتهاهای غیر همولوگ" فعال می شود که از طریق آن انتهاهای کوتاه شده دو کروموزوم به هم ملحق می شود.

این دستگاه ترمیم که بهطور نامناسبی فعال شده، موجب می شود تا کروموزومهای دو مرکزی که در هنگام آنافاز از یکدیگر جدا می شوند، ایجاد گردند و در نتیجه شکستهای جدید در DNA دو رشتهای ایجاد می شود. عدم ثبات ژنومی که در نتیجه تکرار چرخههای پلزننده ـ اتصال ـ شکست ایجاد می شود، موجب می گردد که در نهایت وضعیت وخیمی در میتوز ایجاد شود که با مرگ سلولی وسیعی همراه است.

بنابراین رشد نامحدود تومورها، که غالباً رخ میدهد، به چیزی بیش از فقدان مهارکنندههای رشد نیاز دارد. همچنین سلولهای توموری باید به دنبال راههایی برای جلوگیری از پیری سلولی و فجایع میتوزی باشند (شکل ۲۶–۶). در صورتی که به هنگام یک حمله، سلول تصمیم بگیرد که تلومرازها را مجدداً فعال کند، چرخه پل زننده ـ اتصال ـ شكست متوقف شده و سلول مي تواند از مرگ رهایی یابد. با این حال، در طول این دورهٔ بی ثباتی ژنومی که به فعال سازی تلومرازها می انجامد، جهشهای متعددی رخ می دهند که موجب پیشروی سلول به سمت بدخیمی می شوند. تلومراز که در سلولهای ریشهای فعال است، بهطور طبیعی موجود نیست و یا سطوح آن در بسیاری از سلول های سوماتیک بسیار اندک است. در مقابل، حفظ تلومر در همه انواع سرطانها دیده می شود. در ۹۵–۸۵٪ سرطانها علت این امر تنظیم افزایشی آنزیم تلومراز است. تومورهای معدودی از دیگر مکانیسمها استفاده میکنند که دراز کردن جانشینی تلومر نامیده می شود و احتمالاً به نوترکیبی DNA بستگی دارد.

آنچه جالب توجه است این است که با پیشرفت آدنوم کولون به سمت آدنوکارسینوم آن، ضایعات اولیه دچار درجات بالای بی ثباتی ژنومی به همراه بیان اندک تلومراز هستند در حالی که ضایعات بدخیم، کاریوتیپهای پیچیده به همراه فعالیت بالای تلومراز دارند که با الگوی تومورزایی ناشی از تلومر در سرطان انسان، همخوانی دارد. بدین ترتیب به نظر می رسد در این مدل، تکثیر تنظیم نشده تومورها سبب کوتاه شدن تلومرها، ناپایداری

کروموزومی و تجمع جهش شود. در صورتی که تلومراز در این سلولها مجدداً فعال شود، تلومرها طویل می شوند و بدین تثبیت شدن جهشها، رشد تومور افزایش می یابد.

اخلاصه

يتانسيل نامحدود همانندسازي

- در سلولهای طبیعی که فاقد بیان تلومراز هستند، تلومراز کوتاه شده که تقسیم سلولی ایجاد شده است در نهایت نقاط کنترل چرخه سلولی را فعال نموده و به مرحله سلول و ایجاد محدودیت در تعداد تقسیمات سلولی می انجامد.
- در سلولهایی که نقاط کنترل را ناتوان میسازند، مسیرهای ترمیم DNA بهطور نامناسب توسط تلومرازهای کوتاه فعال میشوند و این امر به بی ثباتی کروموزومی و بحران میتوزی می انجامد.
- سلولهای تومور تلومراز را دوباره فعال میسازند و لذا
 از وقوع فاجعهمیتوزی و مرگسلولی جلوگیری میکنند.

تکوین رگزایی پایدار

اگر تومور تمام ناهنجاریهای ژنتیکی لازم برای بدخیمی را از خود بروز دهد، قطر یا ضخامت تومورها نمی توانید بیش از ۱ یا ۲ میلیمتر بزرگ شود مگر آن که رگدار شود. همچون بافتهای عادی، تومور نیز به اکسیژن و مواد غذایی و حذف مواد دفعی نیاز دارند. احتمالاً این ناحیه ۲-۱ میلیمتری نمایانگر حداکثر فاصلهای است که اکسیژن و مواد غذایی می توانند از میان آن از عروق خونی انتشار پیدا کنند. سلولهای سرطانی قادر به تحریک رگزایی جدید هستند که طی آن عروق جدید از مویرگهای قبلی جوانه میزنند. ایجاد عروق جدید اثر دوگانهای بر رشد تومور دارد: جریان خون، اکسیژن و مواد غذایی را تأمین می کند، و سلول های اندوتلیال تازه تشکیل شده، با ترشح پلیپپتیدهایی نظیر عوامل رشد شبهانسولین و PDGF، رشد سلولهای توموری مجاور را تحریک میکنند. درحالی که عروق توموری جدید در رساندن مواد غذایی و دورکردن مواد دفعی کارا هستند، اما بهطور کامل هم طبیعی نیستند؛ این عروق نشتکننده و گشادند و الگوی تصادفیای در اتصالات آن وجود دارد(اشکالی که می توانند شبیه آنژیومگرامها باشند). رگزایی برای متاستاز نیز ضروری است و درنتیجه عامل کلیدی در بدخیمی است.

شکل ۹۶-۶ فرار سلولها از پیری تکثیری و بحران میتوزی که به علت کوتاه شدن تلومر رخ میدهد.

چگونه تومورها، خون رسانی خود را تأمین می کنند؟ عقیده فعلى اين است كه آنژيوژنز، از طريق تعادل بين محركهاي رگےزایے (آنڈیوژنز) و مہارکنندہ های آن کنترل می شود؛ در تومورهای رگزا، کفه محرکهای رگزایی بر کفه مهارکنندهها میچربد. در اوایل ایجاد تومورهای انسانی، رگزایی رخ نمیدهد. به علت كمبود مواد غذايي اين تومورها، احتمالاً براي سالها کوچک یا درجا باقی میمانند. تا اینکه روشنشدن رگ زایی این مرحله سکون را خاتمه می دهد. اساس مولکولی این روشن شدن رگزایے، افزایش تولید فاکتورهای رگزا و ایا کاهش مهارکنندههای رگزایی است. این فاکتورها ممکن است توسط خود سلولهای تومور یا به وسیله سلولهای التهابی (نظیر ماکروفاژها) یا توسط سلولهای استرومایی (مانند فيبروبالاستهاى مرتبط با تومور) توليد شود. پروتئازها (چه توسط سلول های تومور ساخته شده باشند و چه در پاسخ به تومور، توسط سلول های استرومایی ساخته شده باشند) در تعادل بین عوامل رگزا و مهارکننده رگزایی نقش دارند. بسیاری از پروتئازها می توانند سب رها شدن فاکتورهای رشد فیبروبالاستی اساسی (bFGF) رگزا شوند که در ECM انبار شده است. به طور عکس، مهارکنندههای رشدی نظیر آنژیوستاتین و اندوستاتین توسط شکست پروتئولیتیک پلاسمینوژن و کلاژن (بهترتیب) ساخته مي شوند.

تعادل محلی فاکتوهای رگزا و مهارکننده رگزایی، متأثر از چندین عامل است:

- فقدان نسبی اکسیژن ناشی از هیپوکسی، سبب تثبیت H1F1a (نوعی فاکتور رونویسی حساس به رشد که قبلتر ذکـر شـد) میود که این ماده در ادامه رونویسی از سیتوکینهای پروآنژیوژنتیکی نظیر VEGF را فعال میکند. این عوامل نوعی شیب رگزا ایجاد میکنند که سبب تحریک تکثیر سلولهای اندوتلیال و رشد عـروق جـدید بهسمت تومور میشود.
- جهشهایی که سرکوبگرهای تومور و انکوژنها را درگیر میکند نیز سبب جا به جایی این تعادل به سمت رگزایی می شود. به عنوان مثال 653، بیان مولکولهای ضد رگزایی نظیر ترومبوسپوندین ۱۰ را تحریک و بیان مولکولهای رگزا، نظیر VEG-F را مهار میکند. بنابراین فقدان p53 در سلولهای تومور، موجب می شود که محیط مهیاتری برای رگزایی پدید آید.
- رونویسی از VEGF، از پیامهای مخابره شده از مسیر WAP-RAS کیناز نیز متأثر است و جهشهای عملکردزا در MAP-RAS و MYC موجب تنظیم افزایشی VEGF می شود. قابل ذکر است که سطوح افزایش یافته VEGF را می توان در سرم و خون درصد بالایی از بیماران مبتلا به سرطان یافت.

این ایده که تومورهای سخت برای اینکه به اندازههای بزرگ برسند نیازمند رگزایی اند، سبب شده است که داروها مختلفی که رگزایی را مختل میکنند، ساخته شود. این داروها امروزه بخشی از سلاحهایی است که انکولوژیستها در مقابل سرطانها به کار می برند؛ یک مثال مشخص بواسیزوماب است که نوعی آنتیبادی مونوکلونال میباشد که فعالیت VEGF را خنثی میکند و برای استفاده جهت درمان سرطانهای مختلف تأیید شده است. با این حال تا آن اندازهای که امید میرفت، مهارکنندههای رگزایی مؤثر نیستند. این داروها میتوانند طول عمر را افزایش دهند اما تنها برای چند ماه و آن هم با صرف هزينه مالي بالا. هنوز مشخص نيست که چه مکانيسم زمينهاي، عامل پیشبرد پسشرفت تومور در شرایط تحتدرمان با مهارکنندههای رگزایی میباشد. این امر که درمان ضد آنژیوژنز منافع چندان زیادی ندارد، نشان میدهد که سرطانهای پیشرفته چه ماهیت کشندهای دارند که حتی از درمانهایی که مستقیماً علیه سلولهای استرومایی حمایت کننده تومور (نظیر اندوتلیوم) ساخته شدهاند نیز طفره میروند. تنها در شرایطی که بتوانیم این "راههای گریز" سلولهای تومور از اثرات مهارکنندههای رشد را بفهمیم، می توان داروهای بهتری طراحی کرد.

خلاصه

تكوين رگزايي پايدار

- رگزایی برای رشد تومور ضروری است و توسط تعادل
 بین عوامل رگزایی و ضدرگزایی که توسط تومور و
 سلولهای بنیادی تولید می شود کنترل می گردد.
- هیپوکسمی رگزایی را از طریق عملکرد HIF1α بر رونویسی فاکتور پیش رگزای VEGF تحریک میکند.
- بسیاری از دیگر فاکتورها، رگزایی را تنظیم میکنند:
 بـــهعنوان مـــٹال p53، ســنتز مــهارکننده رگزایــی ترومبوسپوندین -۱ را تحریک میکند و WYC RAS و VEGF مــوجب تــنظیم افــزایش بــیان VEGF و تحریک رگزایی میشوند.
- مـهارکنندههای VEGF، بـرای بـهبود شـماری از سرطانهای پیشرفته و طولانی کردن مسیر بالینی استفاده میشوند اما موجب درمان ۲ نمیشوند.

توانایی تهاجم و متاستاز

تهاجم و متاستاز عامل اصلی ابتلا و مرگ و میر ناشی از سرطان است که ناشی از در هم کنشهای پیچیده سلولهای سرطانی،

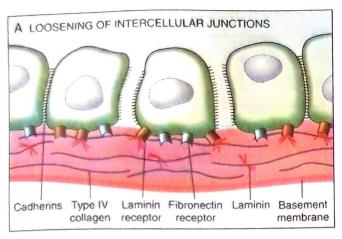
استرومایی و ماتریکس خاج سلولی است (ECM). این درهم کنشها را میتوان به توالی از مراحل تقسیم کرد، شامل تهاجم موضعی، ورود به عروق خونی و لنفی، انتقال در عروق، خروج از عروق، تشکیل میکرومتاستاز و رشد میکرومتاستاز و تبدیل شدن به تومور بزرگ (شکل 77-8). مشخص است که این توالی ممکن است در هر مرحله، به علت مربوط به میزبان یا تومور، متوقف شود. به منظور فهم بهتر، آبشار متاستاتیک را میتوان به دو مرحله تقسیم نمود: (۱) تهاجم به ECM و (۲) انتشار عروقی و لانه گزینی سلولهای توموری.

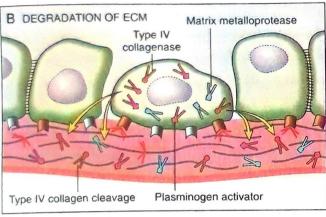
تهامِم به بستر برون سلولي

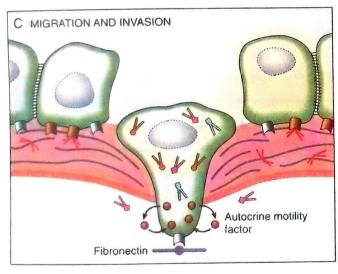
همانگونه که به خوبی می دانیم، بافتهای انسانی به صورت یک سلسله بخشهایی که توسط دو نوع بستر برون سلولی (ECM): غشاهای پایه و بافت همبند بینابینی، از یکدیگر جدا می شوند سازمان بندی می گردند (فصل ۱). هر یک از اجزاء ECM، هر چند به گونهای متفاوت سازمان بندی شده اند، از کلاژن، گلیکوپروتئینها، و پروتئوگلیکانها تشکیل شده اند. مروری بر شکل ۲۷–۶ نشان خواهد داد که سلولهای توموری باید در چندین مرحله از آبشار متاستازی با ECM در هم کنش داشته باشند. یک کارسینوم باید نخست در غشاء پایه زیرین خود رخته کرده، سپس از بافت همبند بینابینی گذشته و در نهایت از طریق نفوذ در غشاء پایه رگی به گردش خون دسترسی پیدا کند. این چرخه هنگامی که آمبولوسهای سلول توموری در یک محل خوردست از درون رگ خارج می شوند تکرار می شود. تهاجم به دوردست از درون رگ خارج می شوند تکرار می شود. تهاجم به فکلیک نمود (شکل ۲۸–۶):

مل شدن اتصالات بین سلولی سلولهای سرطانی همانگونه که پیشتر ذکر شد، ± 1 - کادهرینها به عنوان چسبهای بین سلولی عمل کرده و قسمتهای سیتوپلاسمی آنها به ± 1 - کساتنین مستصل مسیشوند (شکل ± 1 - ۲۲ را بسبنید). مولکولهای ± 1 - کادهرین مجاور، نه فقط سلولها را در کنار یکدیگر نگاه می دارند، بلکه اتصالات همگون ایجادشده به وسیله این مولکولها، پیامهای ضد رشد را از طریق ± 1 - کساتنین ارسال می کنند. ± 1 - کساتنین ارسال می کنند. ± 1 - کساتنین ارسال می کساتنین از طریق عبر طانهای اپی تلیال از بین می رود، که یا از طریق غیر فعال شدن جهشی ژنهای ± 1 - کادهرین و یا با فعال شدن رونویسی ± 1 - کاتنین رخ می دهد. یا با بیان نامناسب عوامل رونویسی ± 1 - کادهرین را سرکوب رونویسی ± 1 - کادهرین را سرکوب می کنند، می باشد.

نئوبلازي

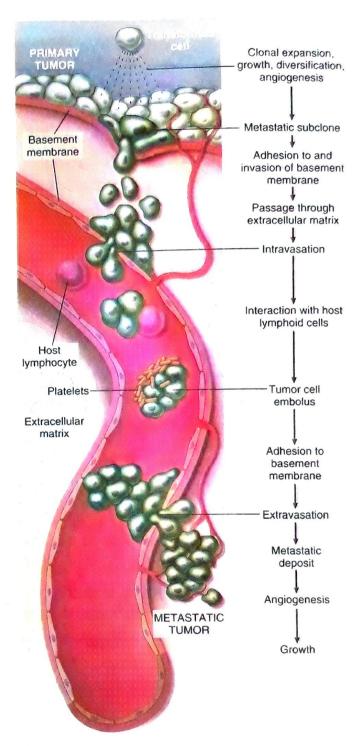






شیکل ۲۸-۴ طرح ترسیمی از توالی رویدادهایی که در دستاندازی به غشاهای پایه اپی تلیال تـوسط سـلولهای تـوموری رخ مـیدهند. سلولهای توموری به علت کاهش چسبندگی از یکدیگر جدا می شوند و سلولهای التهابی را جذب میکنند. پروتئازهای آزاد شده توسط سلولهای تومور و سلولهای التهابی، غشای پایه را تجزیه میکند. سلولهای تومور به مکانهای اتصالی که توسط فعالیتهای اتصال یافته و مهاجرت سلولي رخ مي دهد.

آزادسازی عوامل رشد ECM تهاجم تومور را تنظیم میکنند. در واقع، محصولات شکست کلاژن و پروتئوگلیکان دارای اثرات کموتاکتیک، رگزایی و پیشبرنده رشد هستند. برای



شیکل ۲۷-۶ آبشار متاستاتیک. طرح ترسیمی از مراحل متوالی دخیل در گسترش خونی یک تومور.

تجزیه موضعی غشاء پایه و بافت همبند بینابینی خود سلولهای توموری آنزیمهای پروتئولیتیک ترشح کرده یا سلولهای میزبان (مثلاً، فیبروبلاستها و سلولهای التهابي) را وادار به ساختن پروتئازها میسازند. چندین خانواده گوناگون پروتئازها نظير متالوپروتئيناز ماتريكسي (MMP)، کاتپسین D و اوروکیناز فعال کننده پلاسمینوژن در تهاجم سلولهای سرطانی دخیلند. MMP نه تنها با تغییر اجرای نامحلول غشای پایه و بستر بینابینی، بلکه با

مثال، 9-MMP نوعی ژلاتیناز است که کلاژن نوع IV کشای پایهٔ اپی تلیال و عروق را شکسته و آزادسازی VEGF از مخازن ECM را تحریک میکند. تومورهای خوشخیم پستان، کولون و معده فعالیت کلاژناز نوع IV اندکی دارند، در حالی که انواع بدخیم آنها از این جهت بسیار فعالند. سطح مهارکنندههای متالوپروتئیناز کاهش می یابد و در نتیجه تعادل به سمت تخریب بافتی جابجا می شود. در حقیقت، بیان بیش از حد MMP و سایر پروتئازها در بسیاری از تومورها گزارش شده است.

- سلولهای اپی تلیال طبیعی نظیر اینتگرین گیرندههایی سلولهای اپی تلیال طبیعی نظیر اینتگرین گیرندههایی برای لامینین غشای پایه و کلاژن دارند که در سطح قاعدهای خود قطبی هستند. این گیرندهها به حفظ سلولها در حالت تمایز یافته کمک میکند. فقدان اتصال در سلولهای طبیعی به القای آپوپتوز میانجامد در حالی که سلولهای توموری به این شیوه مرگ سلولی مقاوم هستند. به علاوه، خود بستر سلولی به شیوههایی که تهاجم و متاستاز را پیش میراند، تعدیل میگردد. برای مثال، تجزیه کلاژن IV و لامینین پروتئینهای غشای پایه توسط کلاژن IV و لامینین پروتئینهای غشای پایه توسط گیرندههای سطح سلولهای سرطانی ایجاد میکند که به گیرندههای سطح سلولهای سرطانی اتصال و مهاجرت را تحریک می نماید.
- حرکت، مرحله نهایی تهاجم است که سلولهای توموری را از میان غشاءهای تجزیهشده پایه و مناطق پروتئولیز بستر به جلو می راند. مهاجرت فرآیندی پیچیده و چند مرحلهای است که خانوادهٔ متعدد گیرندهها و پروتئینهای پیامرسان را که نهایتاً به اکتین اسکلت سلولی اتصال می یابند، درگیر میسازد. به نظر می رسد که مهاجرت با میانجی گری سیتوکینهای مشتق از سلول توموری از قبیل عوامل خودریز تحرک، صورت میپذیرد. بهعلاوه، فرآوردههای ناشی از تجزیه اجزاء بستر (مثلاً، کلاژن، لامینین) و برخی عوامل رشد (مثلاً، عوامل رشد شبه انسولینی I و II) دارای فعالیت شیمیوتاکسیک برای سلولهای توموری میباشند. سلولهای استروما عوامل اجرایی پاراکرینی نیز تولید مىكنند (مثل عامل رشد هياتوسيت / عامل پراكنده كننده [HGF/SCF]) که به گیرندههایی بر روی سلولهای توموری متصل می شوند. غلظت HGF/SCF در لبههای پیشرونده تومور مغزی بسیار مهاجم گلیوبلاستوم مولتی فرم افزایش می یابد، که مؤید نقش آنها در تحرک تومور است.

در سالهای اخیر ثابت شده است که ECM و سلولهای استرومایی اطراف سلولهای تومور تنها به صورت سدی ایستا

برای تهاجم سلولهای سرطانی اثر نمیکنند بلکه محیطی متنوع پدید میآورند که در آن پیامهای انتقالی بین سلولهای تومور و سلولهای بستر به تحریک یا مهار سرطانزایی و یا تومورهایی در تعامل هستند دارای سلولهای استرومایی که با اکتسابی نظیر فیبروبلاستها هستند. مطالعات گوناگون نشان دادهاند که فیبروبلاستهای وابسته به تومور بیان متفاوتی از ژنها دارند که مولکول ECM، پروتئازها، مهارکنندههای پروتئازها و عوامل رشد گوناگون را کدگذاری میکنند. بنابراین، سلولهای توموری در محیطی پیچیده که دایماً در حال تغییر سلولهای توموری در محیطی پیچیده که دایماً در حال تغییر است و حاوی ECM، عوامل رشد، فیبروبلاستها و سلول ایمنی دارای تقابل عملکرد است، میباشد. موفق ترین تومورها، ایمنی دارای تقابل عملکرد است، میباشد. موفق ترین تومورها،

انتشار عروقی و لانه گزینی سلولهای توموری

به علت ذات تهاجمیای که دارند، سلولهای تومور، به طور شایع، از محلهای اولیهٔ خود فرار کرده و وارد گردش خون می شوند. براساس مطالعات انجام شده بر روی نمونه های خون افراد مبتلا به تومورهای توپر، کشف شده است که روزانه، میلیون ها سلول توموری، از تومورها (حتی تومورهای کوچک) به گردش خون می ریزند.

اغلب این سلولهای توموری، به صورت تکسلولی در جریان خون حرکت میکنند، در حالی که برخی از طریق تجمع و چسبیدن اجزای خونی، تشکیل آمبولی میدهند.

چندین عامل، توانایی متاستاتیک سلولهای سرطانی در حال گردش را محدود میکنند. در جریان خون، سلولهای ایمنی سرطانی آسیبپذیرند و به سادگی توسط سلولهای ایمنی میزبان تخریب میشوند و همچنین، مکانیسم چسبیدن به بسترهای عروقی و تهاجم به بافتهای نرمال، بسیار از فرآیند ریزش تومور سختتر است. حتی پس از خروج از عروق، سلولهای سرطانیای که برای رشد در مکان جدید انتخاب شدهاند، به سختی قادر به رشد خواهند بود. دلیل این اتفاق میتواند نبود حمایت کافی استرومایی در مکان جدید و کشته شدن به وسیلهٔ سلولهای ایمنی باشد. در واقع، مفهوم نهفتگی شدن به وسیلهٔ سلولهای ایمنی باشد. در واقع، مفهوم نهفتگی تومور — به معنای بقای طولانی و بدون پیشرفت تومور سات و پستان میکرومتاستازها — در ملانوم و کارسینوم پروستات و پستان میکرومتاستازها — در ملانوم و کارسینوم پروستات و پستان تشریح شده است. نهفتگی سلولهای تومور، میتواند آخرین دفاع میزبان در برابر گسترش و متاستاز تومور باشد.

با وجود این مکانیسمها، تمام تومورها در نهایت می توانند متاستاز دهند. محل ظهور متاستاز به دو عامل بستگی دارد: آناتومی و درناژ عروقی تومور اولیه و تروپیسم تومورها به بافتهای خاص. همان طور که پیشتر ذکر شد، اغلب متاستازها در اولین بستر

مویرگی در دسترس اتفاق میافتند؛ علت شایع بودن متاستاز به ریه و کبد همین است. با این حال، بسیاری از مشاهدات نشان میدهند که مسیر طبیعی درناژ، بهطور کامل نحوهٔ گسترش متاستازها را توضیح نمیدهد. بهطور مثال، کارسینوم پروستات بیشتر به استخوان، کارسینوم برونکوژنیک بیشتر به غدهٔ آدرنال و مغز، و نوروبلاستومها به کبد و استخوان بیشتر تمایل دارند. علت این تروپیسم، می تواند موارد زیر باشد:

- ممکن است سلولهای سرطانی، مولکولهای چسبندهای داشته باشند که لیگاندهای آنها بیشتر در اندوتلیوم بافت هدف بیان می شود.
- سیتوکاینها ممکن است در تعیین بافتهای هدف متاستاز نقش داشته باشند. به عنوان مثال، بسیاری از سرطانها گیرندهٔ سیتوکاین CXCR4 را بیان میکنند. این گیرنده، در فرآیند خروج از عروق سلولهای توموری در گردش نقش دارد.
 در برخی موارد، تعداد زیادی از بافتها، محیط مناسبی برای آن رشد آن تومور نیستند و به اصطلاح «خاک مناسبی» برای آن تومور نیستند. به عنوان مثال با وجود داشتن عروق بسیار، ماهیچههای اسکلتی و طحال، مکان مناسبی برای متاستاز نستند.

در آخر بایستی گفت که اگرچه تومورها "محیطهای ترجیحی" دارند، اما نمیتوان الگوی متاستاتیک فرد را پیشبینی کرد، و بهقولی میتوان گفت «تومورها کتابها را نمیخوانند»! اگرچه مکانیسم مولکولی کلونیزاسیون هنوز مشخص نیست، اما میتوان بیان کرد که سلولهای سرطانی، سیتوکاین، فاکتور رشد و پروتئازهایی ترشح میکنند که با اثر بر سلولهای استرومایی محل، آنجا را مکان قابل رشدی برای متاستاز میکنند. هر قدر که فهم ما از مکانیسم مولکولی متاستاز بیشتر شود، توانایی ما در ساخت درمانهایی که این مولکولها را هدف میگیرند، بیشتر می شود.

juilles

یک سؤال بسیار مهم در علم انکولوژی این است که چرا تنها برخی تومورها متاستاز میدهند؟ هنوز هم جواب کاملاً قانعکنندهای برای این سؤال وجود ندارد. برخی تفاوتها در خلقوخوی متاستازی تومورها، به علت تفاوت در ویژگیهای ارثی و ماهیتی تومورها است. به عنوان مثال، کارسینوم سلول کوچک ریه تقریباً همیشه به مناطق دوردست متاستاز میدهد، درحالی که درخصوص برخی تومورها نظیر کارسینوم سلول قاعدهای (BCC)، متاستاز نادر است. به طور کلی، احتمال متاستاز دادن تومورهای بزرگ بیشتر است. احتمالاً به این علت که (در صورت برابر بودن سایر موارد)، تومورهای بزرگ معمولاً مدت

زمان بیشتری در بدن بیمار حضور داشته اند و طی این زمان، ویژگی بیشتری را به دست آورده اند. با این وجود، رفتار متاستازی را نمی توان تنها با سایز و نوع تومور توضیح داد و هنوز این سؤال باقی است که آیا متاستاز صرفاً یک احتمال است (نوعی شانس که تعداد سلول های توموری و زمان، آن را افزایش می دهد) یا انعکاس دهندهٔ تفاوت های ارثی در پتانسیل ایجاد متاستاز می باشد (یک مدل قطعی).

مدل قطعی، مطرح می کند که در برخی تومورها، متاستاز حتمی است، چرا که سلول های تومور، فنوتیپ متاستازی مختص به خود را دارند. همان طور که پیش تر گفته شدز با رشد سلولهای توموری، جهشهای تصادفی در این سلولها تجمع مى يابند و ساب كلون هايى با تركيب جهش خاص به وجود مى أيند. يك احتمال ابن است كه تنها تعداد بسيار اندكى از سلولهای توموری، تمام جهشهای لازم را برای متاستاز به دست می آورند و همین امر، علت ناکارآمدی فرآیند متاستاز را توضیح می دهد. یک ایدهٔ دیگر این است که در ابتدای به وجود آمدن تومورها، برخی از سلولهای توموری، تمام جهشهای لازم برای متاستاز را به دست می آورند و همین سلول ها هستند که در آینده، «نقش منفی» را بازی میکنند. براساس این ایده، ویــژگی مــتاستاز چــیزی نــیست کــه طـی رشـد تـومور در ساب کلون هایی از تومور به وجود بیاید، بلکه ویژگی ذاتی است که در ابتدای پیدایش تومور شکل می گیرد. البته ممکن است که تومورهای تهاجمی، در ابتدای تومورزایی، الگوی بیان ژن متاستازی را به دست آورده و همچنین برای به فعالیت درآوردن متاستاز خود، به جهشهای اتفاقی ای که در آینده رخ خواهد داد نیز نیاز داشته باشند. همچنین، همان طور که پیش تر گفته شد، ترکیب استروما، وجود سلولهای ایمنی ارتشاح یافته و میزان و کیفیت رگزایی نیز بر رفتار متاستازی تومور اثر دارد.

سؤال دیگر این است که آیا ژنهایی وجود دارند که برنامه بیان ژن پیشبرندهٔ متاستاز را کنترل کنند یا خیر؟ پاسخ این سؤال بیشتر مورد توجه محققان است، چرا که اگر انواع خاصی از ژنها، فنوتیپ متاستازی را سرکوب یا تقویت کنند، با حذف یا تقویت این ژنها میتوان به اهداف درمانی رسید. در میان موارد پیشنهادی برای این مطلب، میتوان به این انکوژنها اشاره کرد: پیشنهادی برای این مطلب، میتوان به این انکوژنها اشاره کرد: آنها، جابهجایی اپیتلیال به مزانشیم (EMT) است. در EMT، سلولهای سرطانی، دچار تنظیم کاهشی برخی مارکرهای سلولهای سرطانی، دچار تنظیم کاهشی برخی مارکرهای میانشیمی دچار تنظیم افزایشی میشوند (به عنوان مثال، ویمنتین؛ اکتین عضله صاف)]. این تغییرات مولکولی را تغییرات فنوتیپی همراهی میکنند، تغییرات فنوتیپیای نظیر تغییرشکل و فنوتیپی همراهی میکنند، تغییرات فنوتیپیای نظیر تغییرشکل و نسلول اپیتلیوئید چندوجهی به سلول مزانشیمی دوکیشکل، و

افزایش تولید آنزیمهای پروتئولیتیکی که مهاجرت و تهاجم را پیش میبرند. به نظر میرسد که ازدسترفتن بیان E-کادهرین، یک واقصعهٔ کلیدی در EMT است و SNAIL و TWIST کاهندههای نسخهبرداریای هستند که بیان E-کادهرین را کاهندههای نسخهبرداریای هستند که بیان این فاکتورهای نسخهبرداری تحریک میشود، مشخص نیست. با این حال، مدلهای آزمایشگاهی پیشنهاد میکنند که تعاملات سلولهای استرومایی با سلولهای توموری، عنصر کلیدی است. بنابراین میکن است که فنوتیپ متاستازی، نیازمند یکسری از میمکن است که فنوتی ویژگی جهشهای اکتسابی نباشد، بلکه ممکن است که نوعی ویژگی ظهوریابندهٔ ناشی از تعاملات سلولهای توموری یا استرومایی باشد.

خلاصه

تهاجم و متاستاز

- توانایی تهاجم به بافتها، نشانه اصلی بدخیمی است که
 در ۴ مرحله رخ میدهد: سست شدن تماس سلولها
 با هم، تجزیه ECM، اتصال به اجزای جـدید ECM و مهاجرت سلولهای توموری.
- تماسهای بین سلولی با غیرفعالسازی کادهرین -E
 از مسیرهای گوناگون، ازدست میرود.
- تجزیه غشای پایه و بستر بینابینی توسط آنزیمهای پروتئولیتیک مترشحه توسط سلولهای تومور و سلولهای بستری نظیر MMP و کاتپسینها واسطه گری میشود.
- آنزیمهای پروتئولیتیک سبب آزادشدن عوامل رشد
 ECM شده و از شکاف گلیکوپروتئینهای ECM
 اجزای کموتاکتیک و رگزا تولید میکنند.
- محل متاستاز بسیاری از تومورها براساس تومور اولیه
 قابل پیشبینی است. بسیاری از تومورها در بستر
 مویرگی اولیهای که با آن در تماسند، متوقف میشوند
 (ریه و کبد از بقیه شایع تراند).
- برخی از تومورها تروپیسم ارگانی دارند که احتمالاً به
 علت بیان گیرندههای اتصالی یا گیرندههایی کموکاینی
 است کـه لیگاندهای آنها درمحل متاستاز عرضه
 میشود.

گریز از سیستم ایمنی

درمانهایی در حال ظهور است که با آنها سیستم ایـمنی را قـادر میسازیم که سلولهای سرطانی را شناسایی و تخریب کنند. ایـن

موفقیت عمدتاً به علت افزایش فهم ما از مکانیسمهای فرار سلولهای سرطانی از پایش دستگاه ایمنی است. پاول ارلیش، اولین کسی بود که مطرح کرد، سیستم ایمنی می تواند سلولهای تومور را به عنوان "بیگانه" شناسایی کرده و از بین ببرد. متعاقباً، لوئیس توماس و مکفارلن بورنت، این مفهوم را با مطرح کردن اصطلاح "پایش ایمنی" فرمول بندی کردند. پایش ایمنی بر این فرض استوار است که سیستم ایمنی طبیعی به طور مداوم بدن را "اسکن" میکند تا سلولهای بدخیم ظهور یافته را شناسایی و نابود کند. این ایده را مشاهدات بسیار، حمایت کرد: پیدایش سلولهای تومور و آنتی بادیها ضد تومور در بیماران؛ افزایش بروز برخی سرطانها در افراد دچار نقص ایمنی؛ و افزایش بروز برخی سرطانها در افراد دچار نقص ایمنی؛ و آخرین و مستقیم ترین مورد، موفقیت چشم گیر ایمونو تراپی در مان سرطانهای مختلف.

عوامل اختصاصیای که پیامد درهم کنش بین سلولهای تومور و سیستم ایمنی میزبان را تعیین میکنند، متعدد و کماکان در حال کشفاند. برای روبهرو شدن با این پیچیدگی، توجه به چند اصل فراگیر، مفید است:

- سلولهای سرطان، طیف وسیعی از آنتیژنها را بیان میکنند که سیستم ایمنی میزبان را برمیانگیزد. به نظر میرسد که این امر، در جلوگیری از پیدایش سرطانها نقش مهمی دارد.
- علی رغم آنتی ژنیسیته بودن سلول های سرطانی، پاسخهای ایمنی به تومورهای استقرار یافته، غیر مؤثر است و در برخی موارد ممکن است در واقع سبب پیشبرد رشد تومور شود (به علت پاسخهای اکتسابیای که به سلول های سرطانی اجازه می دهد از پاسخهای ضد توموری فرار کرده و پاسخهای پیشرفت دهنده تومور را پرورش دهند).
- توصیف مکانیسمهای فرار ایمنی و "دستکاری ایمنی" که توسط سلولهای سرطانی انجام میشود سبب شده است که ایمونوتراپیهای جدید و مؤثری ایجاد شود که پاسخهای خاموش ایمنی میزبان را دوباره فعال کند.

آنتی ژنهای تومور. همان طور که گفتیم، سرطان اختلالی است که به وسیله جهشهای راننده در انکوژنها و ژنهای سرکوبگر تومور ایجاد می شود و این جهشها بیش از آنکه ارثی باشند، اکتسابی اند. سرطانها علاوه بر جهشهای راننده بیماری زا، به علت ناپدایداری ژنی ذاتی ای که دارند، حامل جهشهای مسافر نیز هستند. این امر به طور خاص در سرطانهایی که به علت مواجهه با مواد سرطان زا ایجاد شده است، دیده می شود. تمام این جهشهای مختلف ممکن است توالیهای پروتئینی جدید ایجاد کند (نئو آنتی ژنها) که سیستم ایمنی، پیش از این ندیده ایباد، در نتیجه به علت عدم تحمل سیستم ایمنی، به این به این

أنتيژن جدي، أن واكنش نشان مي دهد.

در برخی موارد، پروتئینهای غیرجهشیافتهای که توسط سلولهای تومور بیان میشود نیز سبب تحریک ایمنی میزبان میشود.

- یکی از این آنتیژنها، تیروزبناز است، نوعی آنزیم که در بیوسنتز ملانین دخیل است و تنها در ملانوستهای طبیعی و ملانومها بیان میشود. جالب است که سیستم ایمنی میتواند به این آنتیژن خودی طبیعی واکنش نشان دهد، توضیح احتمالی این است که تیروزیناز بهطور نرمال، به میزان بسیار اندک و توسط سلولهای اندکی تولید میشود و به دلیل همین میزان کم آن، در شرایط عادی توسط سیستم ایمنی شناسایی نمیشود.
- یک گروه دیگر از آنتیژنهای تومور، آنتیژنهای سرطان ییضه است ژنهای کدکننده این آنتیژنها در افراد بالغ خاموش هستند، البته بجز در سلولهای زایای بیضه. اگرچه این پروتئین در بیضه وجود دارد اما به نحوی در سطح سلول عرضه نمی شود که توسط سلولهای T +8DS قابل تشخیص باشد، چرا که اسپرمها، مولکولهای MHC کلاس آنتیژنها، اختصاصی تومور به شمار میروند و بنابراین آنتیژنها، اختصاصی تومور به شمار میروند و بنابراین قادرند که یاسخهای ایمنی ضد تومور را برانگیزند.

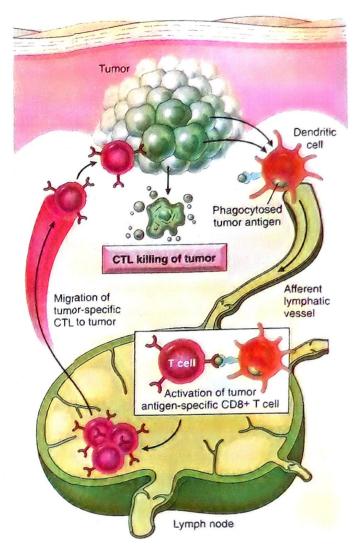
یک گروه دیگر از آنتیژنهای توموری، پروتئینهای ویروسی است، این پروتئینها در سطح سلولهای سرطانیای که توسط ویروسهای سرطانزا ترانس فورم یافتهاند، بیان می شود. قوی ترین این آنتیژنها، پروتئینهایی است که توسط سلولهایی که به طور نهفته توسط DNA ویروس آلوده شدهاند، تولید می شود. مهمترین این DNA ویروسها، ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و ویروس اپشتین ـ بار (EBV) است. شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می دهد سلولهای T سیتوتوکسیک فراوانی وجود دارد که نشان می دهد سلولهای T سیتوتوکسیک تواناییای که در کشتن سلولهای آلوده به ویروس دارند، نقش تواناییای که در کشتن سلولهای آلوده به ویروس دارند، نقش مهمی را در پایش ایمنی تومورهای القا شده توسط ویروسها، اینفا می کنند. لام به ذکر است که چندین سرطان مرتبط با ویروسها، از جمله کارسینوم سرویکس مرتبط با HPV و لنفوم ویروسها، از جمله کارسینوم سرویکس مرتبط با HPV و لنفوم بیماران مبتلا به که ایمنی سلول T ناقص دارند (مانند

پاسخهای ایمنی مؤثر بر آنتیژنهای تومور. با فرض اینکه سیستم ایمنی طبیعی، قادر به از بین بردن سرطانهای در حال پیدایش است، این سؤال مطرح می شود که اجزای کلیدی این پاسخ ایمنی مؤثر چیست؟ به نظر می رسد که احتمالاً پاسخهای

ایمنی علیه سرطانها، با مرگ سلولهای سرطانی آغاز می شود. این مرگ سلولهای سرطانی بر میزانهای مختلف، در همه انواع سرطانها، به علت بد تنظیمیهای رشد، استرسهای متابولیک و هیپوکسی ناشی از خونرسانی ناکافی دیده میشود. هنگامی که سلولهای سرطانی میمیرند، پیامهای خطر ٔ را آزاد مىكنند (الگوهاى مولكولى مرتبط با أسيب، فصل ۵). اين ييامها موجب تحریک سلول های ایمنی ذاتی، از جمله فاگوسیتهای مقیم و سلولهای ارائه کننده آنتیژن می شود. این باور وجود دارد که برخی از این سلول های مرده، توسط سلول های دندریتیک، فاگوسیته میشوند و پس از مهاجرت به غدد لنفاوی درناژکننده، نئوأنتی ژنها را در قالب مولکولهای MHC کلاس ا عرضه مىكنند، فرأيندى كه به أن إرائه متقاطع مى گويند. أنتى ژنهاي توموری نمایش داده شده، توسط T +CD8 مختص آنتیژن شناسایی می شود و سیس این سلول های T فعال شده، تکثیر یافته و به CTLهای فعال تمایز می یابند و به محل تومور میروند، در آنجا سلولهای توموری که نئوآنتیژنها را در قالب مولکولهای MHK کلاس T عرضه میکنند، را میکشند (شکل (Th1 فای T تولیدکننده γ (از زیر مجموعه T از رسلول های T تولیدکننده γ مى توانند تحت القاى شناسايى أنتى ژنهاى تومور، ماكروفاژها را فعال کنند و همچنین در تخریب تومورها مشارکت جویند.

همان طور که بحث خواهیم کرد، یکی از قوی ترین شواهدی که از اهمیت LTکها در پایش ایمنی حمایت میکند، از شناخت تومورهای استقراریافته انسانی به دست آمده است، به نحوی که اغلب، جهشهایی اکتسابیای از خود بروز میدهند که از شناسایی سلولهای تومور به وسیله LTLها ("بیگانه شناخته شدن سلولهای تومور") جلوگیری میکند. همچنین در مطالعات گسترده بر روی تومورهایی مختلف انسانی مشخص شده است که میزان بالاتر ارتشاح LTLها و سلولهای Th1، با پیامدهای بالینی بهتر ارتباط دارد. با وجود اینکه سایر سلولها، نظیر سلولهای کشنده طبیعی نیز در پاسخهای ضد توموری شرکت دارند، اما با توجه به کیفیت و قدرت پاسخ CTLها، این باور وجود دارد که نقش LCTLها برجسته تر است.

گریز سرطانها از دستگاه ایمنی. با وجود اینکه سیستم ایمنی قادر به شناسایی و حذف سرطانهای در حال پیدایش است، اما تومورهایی که به اندازههای قابل توجه میرسند، از سلولهایی تشکیل شدهاند که یا برای سیستم ایمنی میزان نامرئیاند و یا فاکتورهایی را بروز میدهند که بهطور فعالانه سیستم ایمنی میزان را سرکوب میکنند. اصطلاحی وجود دارد به نام وبرایش سرطان توسط ایمنی (cancer immunoediting). این اصطلاح به این معناست که سیستم ایمنی قادر است، با فشار انتخاب داروینی که اعمال میکند سبب انتخاب ساب کلونهایی شود که داروینی که اعمال میکند سبب انتخاب ساب کلونهایی شود که



شعکل ۲۹-۶ عرضه متقاطع آنتی ژنهای توموری و القای پاسخ ضد تومور سلولهای T سیتوکسیک +CD8.

در راستای مقاصد بدخیم، بیشترین توانایی را در فرار و دستکاری ایمنی دارند. از آنجایی که پاسخهای CTL مهمترین دفاع میزان در برابر تومورهاست، جای تعجب نیست که سلولهای توموری، تغییرات متعددی را از خود بروز می دهند تا بتوانند پاسخهای CTL را منسوخ کنند. از جمله این تغییرات می توان به این موارد اشاره کرد، جهشهای اکتسابی در β 2 میکروگلوبولین که از سهمبندی شدن مولکولهای MHC کلاس I عملکردی، جلوگیری می کند؛ و افزایش بیان انواع پروتئینها که عملکرد به نام نقاط و ارسی ایمنی، عمل می کنند. نقاط و ارسی ایمنی، عمل می کنند. نقاط وارسی ایمنی، مسیرهای مهاری است که به طور طبیعی، برای حفظ تحمل خودی و کنترل میزان و مدت زمان پاسخهایی ایمنی (برای به خداقل رساندن آسیب جانبی به بافتها) مورد نیازاند.

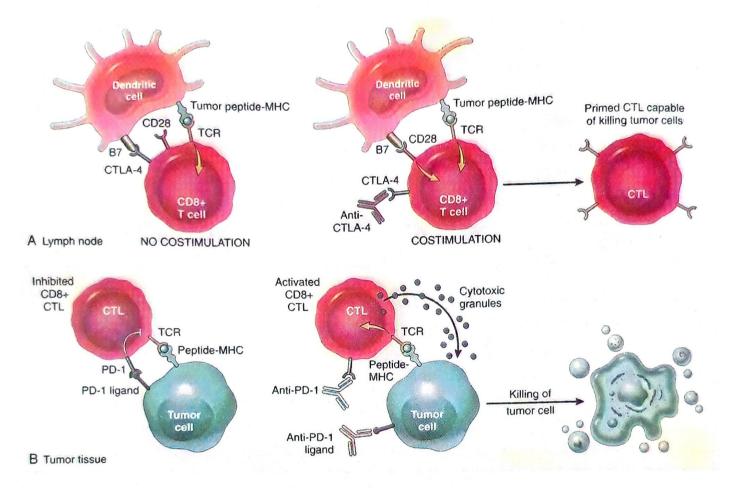
یکی از نقاط وارسی ایمنیای که به خوبی توصیف شده است، نقطه وارسیای است که پروتئینی به نام PD-L1 در آن

نقش دارد (programmed cell death). سلولهای توموری اغلب این پروتئین را بر سطح خود بروز می دهند (شکل -8). هنگامی که PD-L1 به گیرنده خود بر سطح -8) متصل شود، -8 شده باید و توانایی خود را PD-1 متصل شود، -8 شده باید و توانایی خود را در کشتن سلولهای تومور از دست می دهند. در مطالعات آزمایشگاهی، چند مسیر دیگر مربوط به نقاط وارسی ایمنی کشف شده است که گیرندهها و لیگاندهای مختلف، در این مسیرها فعالیت می کنند. در یبان این مسیرها، مسیری که بیشتر از همه شناخته شده است، شامل -8 می باشد. -8 گیرندهای است که بر روی سلولهای -8 بیان می شود و عملکرد سلولهای -8 بیان می شود و عملکرد سلولهای -8 بیان می شود و عملکرد

کشف این نقاط وارسی که ایمنی ضد تومور را خاموش میکنند، موجب شده داده که آنتیبادیهایی ساخته شود که این نقاط وارسی را بلوکه کرده و ترمز ایمنی ایجاد شده را بردارند. درمانهای بلوکه کننده نقاط وارسی که در حال حاضر وجود دارد، میزان پاسخ بلوکه کننده نقاط وارسی که در حال حاضر وجود دارد، میزان پاسخ ریه، سرطان مثانه و...) ایجاد میکند؛ میزان پاسخدهی در برخی بدخیمیهای خونی، نظیر لنفوم هوچکین، از این هم بالاتر است بدخیمیهای خونی، نظیر لنفوم هوچکین، از این هم بالاتر است (فصل ۱۲). از آن جایی که فلسفه وجودی این نقاط وارسی ایمنی، جلوگیری از ایجاد پاسخ ایمنی علیه آنتیژنهای خودی است (فصل ۵)، تعجبآور نیست که بیماران تحت درمان با بلوککنندههای نقاط وارسی، دچار تظاهرات خودایمنی (نظیر بلوککنندههای نقاط وارسی، دچار تظاهرات خودایمنی (نظیر واکنشها را میتوان با داروهای ضد التهاب کنترل کرد.

ایس پاسخ قابل ما الاحظه سرطانهای پیشرفته به مهارکنندههای نقاط وارسی ایمنی سبب شده است که به استفاده از سیستم ایمنی، جهت مبارزه با سرطان، توجه شود. از این میان می توان به تولید واکسنهای تومور شخصی سازی شده اشاره کرد که با استفاده از نئوآنتی ژنهای شناسایی شده تومور هر فرد ساخته می شود. مورد بعدی انواع جدید ایمونو تراپی انطباقی است. اما پیشرفته ترین مورد این است که کلیدندههای کایمریک آمده از بیمار را طوری مهندسی می کنند که گیرندههای کایمریک که از آنتی بادی هایی تشکیل شده است که به آنتی ژنهای تومور که از آنتی بادی هایی تشکیل شده است که به آنتی ژنهای تومور متصل می شوند و همچنین دامینهای داخل سلولی ای دارند که متعلق این گیرندهها به آنتی ژنهای سطح سلولهای متومور، پیامهایی را مخابره می کند که سبب فعال شدن CTL می شود. سلولهای قوی سلولهای می شود. سلولهای تومور، پیامهایی را مخابره می کند که سبب فعال شدن CTL می شود. سلولهای قوی سلولهای می شود. سلولهای قوی سلولهای می شود. سلولهای در بیمارانی که مبتلا به برخی لوسمیها (نظیر سرطانی اند و در بیمارانی که مبتلا به برخی لوسمیها (نظیر

¹⁻ adaptive immunotherapy



شیکل ۳۰-۶ فعالسازی ایمنی ضد تومور در میزبان توسط مهارکننده نقاط وارسی. (A) بلوکه کردن مولکول سطحی CTLA4 با یک آنتی بادی مهاری به سلولهای T در CTLs) اجازه می دهد که به گیرنده های همراه خانوادهٔ B7 متصل شده، و منجر به فعالسازی سلولهای T مهاری به سلولهای PD متصل شده توسط PD-1 را خنثی کرده، و به نوبه خود منجر به فعالسازی CTLs می شود.

لوسمی لنفوبالاستیک حاد) هستند، پسرفت (remission) طولانی مدت ایجاد میکنند (فصل ۱۲). اگرچه سلولهای T CAR، موجب عوارض جدی ناشی از سیتوکاینهای آزاد شده از CARها میشوند، اما باید دید که آیا جزئی از درمان روتین سرطان میشوند یا خیر.

فارغ از عوارض ایمونوتراپی، باید توجه داشت که پاسخ ایمنی میزبان به تومورها، خیر مطلق نیست. به عنوان مثال، تومورها فاکتورهایی را آزاد میکنند (که البته کامل شناخته نشدهاند) که سبب تغییر عملکرد برخی سلولهای ایمنی (نظیر ماکروفاژها و لنفوسیتهای Th2) می شود، به نحوی که به نظر میرسد این تغییرات سبب پیشبرد رگزایی، فیبروز بافت و تجمع ماکروفاژهایی می شود که به طور آلترناتیو فعال شدهاند (M2). همان طور که از فصل ۵ به یاد دارید که این ماکروفاژهای M2 همان طور که از فصل ۵ به یاد دارید که این ماکروفاژهای می شوند. موجب سرکوب پاسخ ایمنی در خلال بهبود زخم می شوند. پاسخهای مذکور می تواند سبب پیشبرد رشد تومور شود، چیزی که بر خلاف انتظار ما از پاسخ ایمنی ضد تومور می باشد.

مى توان گفت، اگرچه آينده ايمونوتراپى سرطانها بسيار روشن است اما در این راه، موانعی وجود دارد که پایستی رفع شود. در حال حاضر، پاسخ و مقاومت نسبت به مهارکنندههای نقاط وارسی، غیر قابل پیشبینی است و بیومارکرهای جدیدی نیاز است تا درمانها را متناسب افراد کنیم. بایستی تستهای تشخیصی ایجاد شود که هم پاسخ ایمنی میزبان را بررسی کند و هم راههای احتمالی گریز ایمنی سرطانهای مختلف. این باور وجود دارد که اگر مهارکنندههای نقاط وارسی ایمنی را پیش از شیمی درمانی (که سرکوبگر ایمنی است) بدهیم یا در ترکیب با درمانهایی که علیه سلولهای توموری هدفگذاری شدهاند به کار ببریم، نتیجه بهتری میدهند و برای اثبات این باورها و بسیاری موارد دیگر، کارآزماییهای بالینی بسیار زیادی بایستی انجام شود. ایمونوتراپیهای فعلی در برخی سرطانها مؤثر است و در برخی دیگر خیر. بنابراین نیاز است که درمانهای انطباقی بی خطر بیشتری ایجاد گردد و توسعه یابد تا در طیف گستردهای از سرطانها مؤثر باشد. انکولوژی علمی رو به توسعه است و با

مطالعاتی که در آینده انجام می شود، افقهای بیشتری گشوده خواهد شد.

خلاصه

گریز از پایش ایمنی

- سیستم ایمنی میتواند سلولهای توموری را به عنوان غیر خودی شناسایی کرده و از بین ببرد.
- فعالیت ضد توموری عمدتاً توسط ایمنی سلولی انجام میشود. آنتیژنهای تومور، بر سطح سلول عرضه شده (توسط مولکولهای MHC کلاس I) و توسط CD8های +CD8 شناسایی میشوند.
- کلاسهای مختلفی از آنتی ژنهای تومور، شامل محصولات ژنهای جهشیافته، ژنهای بیش از حد بیان شده و پروتئینهای نابه جا بیان شده، توسط ویروسهای سرطان زابیان میشود.
- بیمارانی که سرکوب ایمنی شدهاند، مستعد ابتلا به سرطان، خصوصاً سرطانهایی که به علت DNA ویروسها ایجاد میشوند، میباشند.
- در افراد دارای کفایت ایمنی، تـومورها مـمکن است بـا مکانیسمهایی مـتعدد از سیستم ایـمنی فـرار کـنند، از جمله: رشد بیش از حد و انتخابی واریانهای آنتیژن ـ منفی، فقدان یا کاهش بیان مولکولهای سازگاری بافتی و سرکوب ایمنی از طریق بیان برخی فاکتورها (مـانند و سرکوب ایمنی از طریق بیان برخی فاکتورها (مـانند PD-1).
- آنتیبادیهایی که میتوانند بر برخی از این مکانیسمها غلبه کنند، هم اکنون تأیید شدهاند و برای درمان برخی انواع پیشرفته سرطان به کار میرود.

ناپایداری ژنوم و توانایی ایمار بدفیمی

در قسمت قبلی، هشت ویژگی سرطان توصیف شد، که به نظر می رسد همهٔ آنها به وسیلهٔ تغییرات ژنتیکی ایجاد می شوند. ولی این جهشها چگونه ایجاد می شوند؟ با اینکه انسانها به معنای واقعی کلمه در دریایی از عوامل محیطی جهش زا غوطه ور هستند (مثل مواد شیمیایی، پرتوها، نور خورشید)، ولی سرطان پیامد نسبتاً نادری از این قبیل برخوردها می باشد. این حالت شادی بخش امور ناشی از توانایی سلولهای طبیعی در ترمیم آسیب DNA است.

اهمیت ترمیم DNA در حفظ انسجام ژنوم توسط چندین اختلال ارثی که در آنها ژنهای کدکننده پروتئینهای دخیل در

ترمیم DNA معیوب میباشند، بارزتر میشود. کسانی که با این قبیل جهشهای به ارث رسیده پروتئینهای ترمیم DNA به دنیا میآیند در معرض خطر بسیار افزایش یافتهای برای ابتلا به سرطان قرار دارند. نقایص موجود در سه دستگاه ترمیم ترکیب، ادامه یعنی ترمیم فقدان، ترمیم بیان نوکلئوتید و ترمیم ترکیب، ادامه بحث خواهند شد. با وجود اینکه مباحث مذکور بر روی سندرمهای ارثی متمرکزند، نکته شایان ذکر این است که در سرطانهای تکگیر نیز این ژنها دچار جهش میشوند. این واقعه در عوض سبب تجمع جهشها در سایر ژنها میشود که بهطور مستقیم در ایجاد سرطان دخالت دارند.

سندرم کارسینوم ارثی غیرپولیپوزی کولون

نقش ژنهای ترمیم DNA در استعداد ابتلا به سرطان به طرز چشمگیری توسط سندرم کارسینوم ارثی غیرپولیپوزی کولون (HNPCC) نشان داده می شود. این اختلال، که مشخصه آن کارسینومهای خانوادگی کولون است که عمدتاً سکوم و قسمت پروگزیمال کولون را مبتلا میسازد (فصل ۱۴)، ناشی از نقائص ایجادشده در ژنهایی است که در ترمیم ناجوری DNA $^{\pi}$ دخالت دارند. هنگامی که یک رشته از DNA در حال ترمیمشدن است، این ژنها به عنوان «غلطگیر املائی» عمل میکنند. بدین ترتیب، مثلاً اگر به جای آنکه به طور طبیعی A با T جفت شود اشتباهاً G با T جفت شود، ژنهای ترمیم ناجوری این نقص را اصلاح میکنند. بدون این «غلطگیرها»، خطاها به آهستگی در چندین ژن، شامل پروتوانکوژنها و ژنهای سرکوبگر سرطان، انباشته میشوند. جهشهایی در دستکم پنج ژن ترمیم ناجوری در HNPCC کشف شده است (فصل ۱۵). هر یک از افراد مبتلا، یک نسخه ناقص از یکی از چندین ژن ترمیم ناجوری DNA را به ارث میبرند و در سلولهای اپی تلیال کولون «ضربه دوم» را کسب میکنند. بدین ترتیب، ژنهای ترمیم DNA، رشد سلولی را به صورت غیرمستقیم تحت تأثیر قرار میدهند (از طریق اجازه دادن به رخداد جهش در سایر ژنها، طى فرآيند تقسيم سلولي طبيعي). يكي از مشخصات اصلي بیمارانی که دارای نقایص ترمیمی هستند، بی باتی ریز اقماری ا (MSI) است. ریزاقمارها تکرار یک به شش نوکلئوتیدی هستند که روی ژنوم یافت می شوند. در افراد طبیعی، طول این ریزاقمارها ثابت میماند، اما در بیماران مبتلا به HNPCC، این اقمارها بي ثبات بوده و طول أنها افزايش يا كاهش مي يابد. اگرچه

¹⁻ histocompability

²⁻ hereditary nonpolyposis colon carcinoma

³⁻ mismatch

^{4.} microsatellite instability

HNPCC تنها مسؤول ۴-۲٪ سرطانهای کولون است اما به سبب جهشهای اکتسابی مختلکنندهٔ عملکرد ژنهای ترمیم ناجوری، MSI را می توان در ۱۵٪ سرطان های تکگیر شناسایی نمود. ژنهای تنظیمکننده رشد که در HNPCC دچار جهش می شوند عبارتند از ژنهای کدکننده گیرنده TWF-β نوع II، BAX و سایر انکوژنها و ژنهای سرکوبکننده تومور.

كزروررما ييكمانتوزوم

گزرو در ما پیگمانتوزوم، نوعی اختلال اتوزومی مغلوب است که به سبب نقص در ترمیم DNA ایجاد میشود. ایـن بیماری بـا خـطر افزایش یافتهٔ سرطانهای ناشی از تابش نور آفتاب به پوست، همراهی دارد. نور فرابنفش باعث اتصال متقاطع واحدهای پیریمیدین میشود، که بدین ترتیب جلوی همانندسازی طبیعی DNA را میگیرد. اینگونه آسیب DNA توسط دستگاه ترمیم دراورنده نوکلئوتید ترمیم می شود. چندین پروتئین و ژن در ترمیم ازطریق درآوردن نوکلئوتید دخالت دارند، و ازدسترفتن ارثی هر یک از آنها می تواند باعث گزرودرما پیگمانتوزوم شود.

بیماریهای همراه با نقایهن ترمیع DNA توسط بازآرایی

علاوه بر مثال هایی که پیشتر ذکر شد، گروه دیگری از اختلالات اتوزومی مغلوب متشکل از سندرم بلوم ، آتاکسی تلانژکتازی ، و کمخونی فانکونی ، با افزایش حساسیت نسبت به سایر عوامل آسیبرساننده به DNA از قبیل پرتو یونیزه کننده (سندرم بلوم و آتاكسي تلانژكتازي) يا عوامل ايجادكننده اتصال متقاطع DNA، از قبیل گاز خردل (کمخونی فانکونی) مشخص می شوند. فنوتیپ أنها بيچيده بوده و علاوه بر استعداد ابتلا به سرطان، شامل ویژگیهای دیگری از قبیل نشانههای عصبی (آتاکسی تلانژکتازی)، کهخونی (کهخونی فانکونی) و نقائص تکاملی (سندرم بلوم) مى باشند. همان طور كه قبلاً نيز ذكر شد، ژن جهش یافته در آتاکسی تالانژکتازی، ATM است که به نظر می رسد در شناسایی و پاسخ به آسیب DNA که به علت اشعه یونیزان ایجاد می شود و در شروع فعال سازی p53 نقش دارد.

شواهد مربوط به نقش ژنهای ترمیم DNA در ایجاد سرطان را می توان از مطالعه سرطان ارثی پستان نیز به دست آورد. جـهشهای رده زایای ایـجادشده در دو ژن BRCAI و BRCA2، مسئول ۸۰٪ موارد سرطان خانوادگی پستان هستند. علاوه بر سرطان یستان، زنانی که دارای جهش BRCA1 هستند خطر بسیار بیشتری برای ابتلا به سرطانهای اپی تلیال تخمدان دارند، و در چنین مردانی خطر بروز سرطان پروستات اندکی افزایش می یابد. به همین ترتیب، جهشهای رده زایای ژن

BRCA2 خطر ابتلا به سرطان پستان هم در مردان و هم زنان و همچنین سرطانهای تخمدان، پروستات، لوزالمعده، مجاری صفراوی، معده، ملانوسیتها و لنفوسیتهای B را افزایش مىدهند. با اينكه عملكرد اين ژنها به طور كامل روشن نشده است، سلول های فاقد این ژن ها دچار شکستگی های کروموزومی و آنیوپلوئیدی شدید می باشند. در واقع به نظر می رسد، هر دو ژن، حداقل به صورت نسبی، در مسیر ترمیم بازآرایی هومولوگی DNA نقش دارند. به عنوان مثال BRCA1 با چند پروتئین در مسیر بازآرایی هومولوگی، تشکیل کمیلکس میدهد و همچنین با مسیر ATM کیناز نیز ارتباط دارد. BRCA2 یکی از چندین ژنی است که در آنمی فانکونی دچار جهش می شود و پروتئین BRCA2 به RAD51 که پروتئین مورد نیاز برای کاتالیز واکنش اوليه بازتركيب همگن است، اتصال مي يابد. همانند ساير ژنهاي سرکوبکننده تومور، برای ایجاد سرطان می بایست هر دو نسخه BRCA1 و BRCA2 غيرفعال شوند. با اينكه ارتباط BRCA1 و BRCA2 با سرطانهای خانوادگی پستان به اثبات رسیده است، ولی این ژنها بهندرت در موارد تکگیر سرطان پستان غیرفعال می شوند. از این نظر، BRCA1 و BRCA2 با سایر ژنهای سرکوبگر تـومور، نظیر APC و TP53، که در هـر دو نوع سرطانهای خانوادگی و تکگیر غیرفعال می شوند، تفاوت

سرطانهای ناشی از جهشهای القاشره توسط ناپایداری ژنومی تنظیم شره: نئویلاسم های لنفاوی

نوع خاصی از آسیب به DNA نقش مرکزی در پاتوژنز تومورهای لنفوسیتهای B و T ایفا میکند. همان طور که پیش تر ذکر شد، ایمنی اکتسابی به توانایی سلولهای B و T در ایجاد تنوع در ژنهای گیرنده آنتیژنیشان بستگی دارد. سلولهای B نابالغ و پیش سازهای سلول T، هر دو محصولات ژنی به نام RAGI و RAG2 تولید میکنند که با ایجاد نوترکیبی قطعه V(D)J، به سرهمشدن ایمونوگلوبولینهای عملکردی و گیرندههای سلول T، کمک می کنند. علاوه بر این، سلول های B بالغ پس از برخورد با آنتیژن، آنزیمی تخصص یافته به نام سیتوزین دآمیناز القاشده به دنبال فعال شدن ا (AID) تولید می کنند که هر دو واکنش نـوتركيبي تـعويض كـلاس ژن ايـمونوگلوبولين و افـزايش جهشهای سوماتیک را کاتالیز مینمایند. خطاهایی که طی رونویسی از ژن گیرنده آنتیژن و ایجاد تنوع در آن رخ میدهند

¹⁻ Bloom's syndrome

²⁻ ataxia telangiectasia

³⁻ Fanconi's anemia

⁴⁻ activation-induced cytosine deaminase

مسئول بروز جهشهایی هستند که به ایجاد نئوپلاسمهای لنفاوی میانجامند (در فصل ۱۲ به جزئیات بحث میشود).

خلاصه

ناپایداری ژنوم، توانایی ایجاد بدخیمی

- بیمارانی که دارای جهشهای ارثی ژنهای دخیل در
 ترمیم DNA هستند در معرض خطر بالای ابتلا به
 سرطان قرار دارند.
- بیماران مبتلا به سندرم HNPCC دچار نقائصی در دستگاه ترمیم نواقص هستند و دچار کارسینومهای کولون میشوند. این بیماران دارای بی ثباتی ریزاقماری (MSI) هستند که در آن تکرارهای کوتاه ژنوم، طول آن را تغییر میدهند.
- بیماران مبتلا به گزرودرما پیگمنتوزا دچار نقص در مسیر ترمیم نوکلئوتید بوده و در معرض خطر بالای ایجاد سرطانهای پوست به دنبال تماس با اشعه UV میباشند. این امر به علت ناتوانی ترمیم دیمرهای پیریمیدینی است.
- سندرمهایی که دارای نواقصی در مسیر ترمیم DNA هستند شامل گروهی از اختلالات میباشند (نظیر سندرم بلوم، آتاکسی تلانژکتازی و آنمی فانکونی) که با افزایش حساسیت به عوامل آسیبرسان DNA نظیر پرتوتابی یونیزان همراه است. BRCA1 و BRCA2 که در سرطانهای خانوادگی پستان جهش مییابند در ترمیم DNA نقش دارند.
- جـهش در سـلولهای لنـفاوی کـه محصولات ژنی القـاکـننده نـاپایدار ژنـومی را بیان میکنند (AID) (AID) عـلل مـهم ایـجاد نـتوپلاسمهای لنفاوی هستند.

التهاب ايجادكننده تومور و توانايي بدخيمي

سرطانهای ارتشاح یابنده، نوعی التهاب مزمن را برمیانگیزند. در بیمارانی که سرطانهای پیشرفته دارند، این التهاب می تواند علایم و نشانههای سیستمیک ایجاد کند، ازجمله آنمی (که به آن آنمی بیماری مزمن نیز میگویند)، خستگی و کاشکسی. با این حال، مطالعاتی که بر روی مدلهای حیوانی انجام گرفته است، نشان داده است که سلولهای التهابی، نوعی ریزمحیط را فراهم میکنند که بسیاری از شاه علامتهای سرطان، در این فراهم میکنند که بسیاری از شاه علامتهای سرطان، در این ریزمحیط به تحقق می پیوندند. این اثرات، ممکن است ناشی از

درهمکنشهای مستقیم، بین سلولهای التهابی و سلولهای تومور باشد یا نتیجهٔ اثرات غیرمستقیم سلولهای التهابی بر سایر سلولهای استرومایی مقیم (خصوصاً فیبروبالاستهای مرتبط با سرطان و سرطانهای اندوتلیال) باشد. اثرات سلولهای التهابی و سلولهای استرومایی مقیم، بر سرطانها، در زیر آورده شده

- آزادسازی فاکتورهای پیش برنده تکثیر . لکوسیتهای ارتشاح یافته و سلولهای استرومایی فعال شده، طیف وسیعی از فاکتورهای رشد را ترشح میکنند، ازجمله EGF و پروتئازهایی که می توانند فاکتورهای رشد را از ماتریکس خارجسلولی (ECM) آزاد کنند.
- از میان برد اشتن مهارکننده های رشد. همان طور که پیشتر ذکر شد، رشد سلول های اپی تلیال، به وسیلهٔ تماس سلول به سلول و تعاملات سلول ECM، مهار می شود. پروتئازهایی که به وسیلهٔ سلول های التهابی آزاد می شوند، می توانند مولکول های چسبنده ای که این تعاملات را واسطه گری میکنند، را تجزیه کنند و این مانع را از سر راه رشد تومور بردارند.
- افزایش مقاومت به مرگ سلولی، جداشدن سلولهای اپی تلیال از غشاهای پایه، و تغییر در تعاملات سلول به سلول می تواند به نوعی مرگ برنامه ریزی شده به نام آنوکیز منجر شود. به نظر می رسد که ماکروفاژهای همراه تومور، از طریق بیان مولکولهای چسبنده ای همچون اینتگرینها، که نوعی تعامل فیزیکی مستقیم با سلولهای توموری برقرار می کنند، سبب جلوگیری از آنوکیز سلولهای تومور
- رگ زایی. سلولهای التهابی، فاکتورهای متنوعی (از جمله VEGF) ترشح میکند که سبب پیشبرد رگزایی می شوند.
- نهاجم و متاستان. پروتئازهای آزادشده از ماکروفاژها، از طریق بازآرایی ECM، سبب پیشبرد تهاجم تومور می شوند؛ البته فاکتورهایی همچون TNF و EGF، به طور مستقیم، تحرک سلولهای توموری را تحریک میکنند. سایر فاکتورهای آزادشده از سلولهای استرومایی، نظیر β -TGF، عبور ایی تلیال می زانشیمال (EMT) را پیش می برند؛ EMT فرآیندی کلیدی در تهاجم و متاستاز است.
- فراد از ایمنی. این باور وجود دارد که طیف گستردهای از فاکتورهای محلولی که توسط ماکروفاژها و سایر سلولهای استرومایی ترشح می شوند، در ایجاد ریزمحیط تومور که خاصیت سرکوب ایمنی دارد، نقش دارند. فاکتورهای موردنظر، احتمالاً مواردی از قبیل au TGF باشد که از طریق فراخوانی سلولهای T تنظیم کننده (که فعالیت مهار ایمنی

دارند) یا مهار عملکرد سلولهای T سیتوتوکسیک +8D، عمل میکنند. همچنین شواهد روزافزونی به دست آمده است که سرطانهای پیشرفته، حاوی ماکروفاژهای فعال شده به روش آلترناتیو (M2) میباشند (فصل ۳). این ماکروفاژهای M2، فاکتورهایی را ترشح میکنند که سبب پیشبرد رگزایی، تکثیر فیبروبلاست و رسوب کلاژن میشوند، و تمام این موارد مذکور، هم در تومورها و هم در زخمهای در حال ترمیم دیده میشوند؛ مشاهدهای که به ما

می گوید: «تومورها شبیه زخمهایی اند که بهبود نمی یابند».

اینکه دقیقاً چگونه سرطانها، سلولهای التهابی را برای حمایت از رشدشان، «دستکاری» میکنند، به طور کامل روشن نیست. با این حال، نتایج به دست آمده از مطالعات حیوانی، جالب است و این امکان را فراهم میکند که درمانهایی طراحی شوند که التهاب القا شده توسط تومور و پیامدهای متعاقب آن را هدف بگیرند. به طور مثال، بیان آنزیم سیکلواکسیژناز ۲۰ (COX-COX) که سبب تبدیل شدن آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندینها می شود با محرکهای التهابی القا می شود و در سرطان کولون و سایر تومورها افزایش می یابد. استفاده از مهارکنندههای سرطان کولون و در سرطان کولون و سرطان کولون و سرطان کولون و سایر تومورها افزایش می یابد. استفاده از مهارکنندههای سرطان کولورکتال همراهی داشته است.

نـتایج بـالینی مـهمی از اصول مطرح شده در بحث هـالمارکهای سرطان حاصل میشوند: این هـالمارکها نقشهای هستند برای تکوین عوامل دارویی جدید جهت درمان سرطان (شکل ۳۱–۶).

سببشناسی سرطان: عوامل سرطانزا

عوامل سرطانزا، موجب آسیبهای ژنتیکی میشوند و آسیب ژنتیکی، قلب فرآیند سرطانزایی است. چه عواملی باعث چنین آسیبی میشوند؟ سه رده از عوامل سرطانزا را میتوان شناسایی کرد: (۱) مواد شیمیایی، (۲) انرژی تابشی، و (۳) عوامل میکروبی. مواد شیمیایی و انرژی تابشی علل ثابتشده سرطان در انسان میباشند، و ویروسهای انکوژن در بیماریزایی تومورها در چندین مدل حیوانی و برخی تومورهای انسانی دخالت دارند. در بحث آتی هر رده از این عوامل جداگانه مدنظر قرار داده میشوند، اما ذکر این نکته حائز اهمیت است که چندین عامل ممکن است هماهنگ با یکدیگر یا بهطور متوالی عمل نمایند تا ناهنجاریهای ژنتیکی متعدد مشخصکننده سلولهای نامیلاستیک را ایجاد کنند.

سرطانزاهاي شيميايي

بیش از ۲۰۰ سال از زمانی که جراح لندنی، سر پرسیوال پات اسرطان پوست اسکروتوم در لولهپاک کنها را به درستی به قرارگیری مزمن در معرض دوده نسبت داد می گذرد. چند سال بعد، براساس این مشاهده، «اتحادیه صنفی لولهپاک کنهای دانمارک» چنین حکم کرد که اعضاء آن باید هر روز استحمام کنند. از آن زمان تاکنون هیچ اقدام بهداشت عمومی این قدر در مهار شکلی از سرطان موفق نبوده است! از آن زمان تاکنون، نشان داده شده است که صدها ماده شیمیایی در حیوانات سرطان امی باشند.

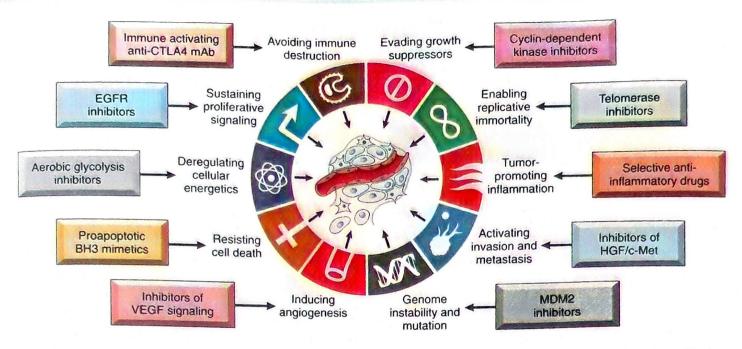
برخی از عوامل اصلی در جدول ۵–۶ نشان داده شدهاند. نظراتی نیز در این مورد ارائه شده است.

عوامل با تأثير مستقيم

این مواد، برای سرطانزا شدن نیاز به هیچگونه تبدیل متابولیکی ندارند. اینها عموماً سرطانزاهای ضعیفی هستند اما مهم میباشند چرا که برخی از آنها داروهای شیمی درمانی سرطان (مثلاً، عوامل آلکیله کننده) هستند که عود برخی انواع سرطان (مثلاً لنفوم هوچکین) را با موفقیت درمان قطعی نموده، مهار کرده، یا به تأخیر انداختهاند، اما بعداً شکل دیگری از سرطان (معمولاً لوسمی) را ایجاد نمودهاند. هنگامی که کاربرد اولیه این عوامل جهت اختلالات غیرنئوپلاستیک از قبیل آرتریت روماتوئید یا گرانولوماتوز وگنر باشد، این امر حتی از آنچه هست نیز غمانگیزتر می شود. خطر بروز سرطان القاء شده پایین است، اما این واقعیت که چنین خطری وجود دارد حکم به مصرف معقول این قبیل عوامل می دهد.

عوامل با تأثير غيرمستقيم

این مواد شیمیایی پیش از آن که فعال شوند نیاز به تبدیل متابولیک دارند. برخی از قوی ترین سرطانزاهای شیمیایی غیرمستقیم وجود هیدروکربنهای چندحلقهای در سوختهای فسیلی وجود دارند. مثلاً، بنزوآپیرن و سایر سرطانزاها در احتراق تنباکو در هنگام سیگار کشیدن که در دمای بالا صورت می پذیرد تشکیل می شوند. این فرآورده ها در ایجاد سرطان ریه در سیگاری ها دخیل هستند و در روزگاران قدیم، بنزوآپیرینها که در فرآیند سوختن زغال سنگ به وجود می آمدند، احتمالاً عامل بروز بالای سرطان اسکروتوم، در لوله پاککنها بودند. بروز بالای سرطان اسکروتوم، در لوله پاککنها بودند. هیدروکربنهای چندحلقهای ممکن است از چربیهای حیوانی طی فرآیند کباب کردن گوشت نیز ایجاد شوند و در گوشت و طی فرآیند کباب کردن گوشت نیز ایجاد شوند و در گوشت و



شبكل ۳۱-۶ درمان هدفمند شاه علامتهاى سرطان.

ماهی دودی وجود دارند. فرآوردههای فعال اصلی موجود در بسیاری از هیدروکربنها اپوکسیدها هستند که فرآوردههای افزایشی کووالانی با مولکولهای موجود در سلول، به ویژه DNA، اما همچنین با RNA و پروتئینها، تشکیل می دهند.

یک رده دیگر از عوامل غیرمستقیم عبارت است از آمینهای معطر ٔ و رنگهای آزو ٔ . بتا ـ نفتیلامین ٔ ، پیش از آن که سرطانزا بودن آن شناخته شود، مسئول ۵۰ برابر افزایش در میزان بروز سرطانهای مثانه در کارگران صنایع رنگ و لاستیک آنیلین ٔ که به شدت در معرض این ماده قرار داشتند بود. سرطانزاهای شغلی بسیار دیگری در جدول ۵-۶ نام برده شدهاند. برخی از رنگهای آزو رابه منظور رنگ دادن به غذاها تولید کردهاند (مثلاً، زرد کرهای برای آن که مارگارین را اشتهاآورتر کنند و قرمز روشن برای گیلاسهای ماراشینو). زیبایی شناسی به چه قیمتی تمام می شود؟ از آنجا که بسیاری از سرطان زاهای شیمیایی برای تبدیل شدن به عوامل تخریب کننده DNA نیازمند فعال شدن متابولیک هستند، توجه زیادی به مسیرهای آنزیمی مسئول این روندها معطوف شده است. مخصوصاً، منواكسيژنازهاي وابسته به سيتوكروم P-450 در توليد واسطههای جهش زا از بسیاری از مواد سرطانزا دخالت دارند. ژنهای کدکننده این آنزیمها چندشکلی هستند، و فعالیت انزیمی انها در میان افراد مختلف یکسان نیست. تصور می شود که آسیبپذیری نسبت به سرطانزاهای شیمیایی حداقل تا حدودی به شکل اللی اختصاصی آنزیمهایی که به ارث میرسند بستگی دارد. این مسئله و مشاهدات مشابه نشان می دهند که درآینده احتمالاً می توان از طریق بررسی ژنتیکی چندشکلی

چنین آنزیمهایی، خطر بروز سرطان را در افراد مختلف ارزیابی

چند عامل دیگر در خور اشارهای مختصر هستند. آفلاتوکسین ۵B_۱ مورد توجه است زیرا عاملی است که در طبیعت وجود داشته و توسط برخی سوشهای آسپر ژبلوس، کپکی که روی غلات و خشکباری که بهطور مناسب انبار نشدهاند می روید، تولید می شود. یک همبستگی قوی میان سطح این آلاینده غذایی در رژیم غذایی و میزان بروز کارسینوم سلول کبدی در برخی قسمتهای آفریقا و خاور دور وجود دارد. بهعالاوه، باید به کلرید وینیل، آرسنیک، نیکل، کروم، حشره کش ها، قارچکش ها و بیفنیلهای پلیکلره ^۶ (PCBها) به عنوان سرطانزاهای بالقوه در محل کار و گوشه و کنار منزل توجه داشت. در نهایت باید به نگرانی حاصل از نگهدارندههای غذایی اشاره نمود. این موارد آمینهای غذایی را به نیتروزآمین تبدیل میکنند. نیتروزآمینها به نظر سرطانزا می رسند.

مكانيسم هاى عمل سرطان زاهاى شيميايي

از آنجایی که تغییرشکل بدخیم از جهشهایی که پروتوانکوژنها و ژنهای سرکوبگر سرطان را مبتلا میکنند ناشی میشود، جای شگفتی نخواهد بود که بیشتر سرطانزاهای شیمیایی جهشزا باشند. در واقع، همه کارسینوژنهای با اثر مستقیم و قطعی دارای گروههای الکتروفیل بسیار واکنشدهنده هستند که به

²⁻ azo dyes 1- aromatic

⁴⁻ aniline 3- beta-naphthylamine

⁶⁻ poly chlorinated biphenyls 5- aflatoxin B₁

جدول ۵-۶ سرطانزاهای شیمیایی اصلی

سرطان زاهای با عمل مستقیم

عوامل آلكيله كننده

β پروپيولاكتون

دىمتىلسولفات

دى اپوكسى بوتان

داروهای ضدسرطان (سیکلوفسفامید، کلرامبوسیل، نیتروز اورهها و غیره)

مواد آسیله کننده

۱- استیل _ ایمیدازول

دىمتيلكارباميل كلرايد

پیش سرطان زاهایی که مستلزم فعال سازی متابولیک هستند

هیدروکربنهای معطر چندحلقهای و دگرحلقهای (heterocyclic)

بنز [أ] نتراسن

بنزو [أ] پيرن

دىبنزأنتراسن

۳- متیل کولاًنترن

۷، ۱۲ - دىمتيل بنز آنتراسن

أمینهای معطر، آمیدها و رنگهای آزو

ر نفتیل آمین $(\beta$ - نفتیل آمین) بنزیدین –۲

۲-استیل آمینوفلوئورن

دىمتيل أمينو أزوبنزن (زردكرهاي)

فرآوردههای گیاهی و میکروبی طبیعی

آفلا توكسين B₁

گريز ئوفولوين

11

سيكازين

سافرول

دانههای betel [نوعی گیاه]

سايرين

نیتروز آمین و آمیدها

كلريدوينيل، نيكل، كروم

حشره کشها، قارچکشها

بیفنیلهای پلیکلرینه (PCBها)

همراهیها، ابزار اثباتکننده مفیدی در مطالعات اپیدمیولوژیک مربوط به سرطانزاهای شیمیایی به شمار میروند.

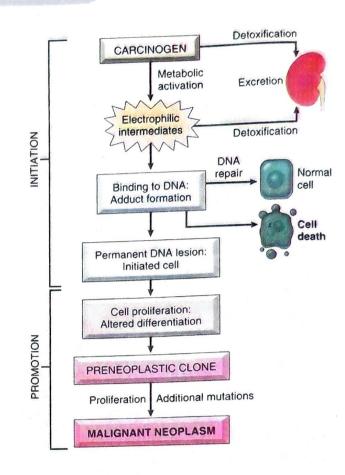
سرطانزایی برخی مواد شیمیایی توسط تجویز بعدی «پیش برها » (از قبیل استرهای فوربول ٔ ، هورمونها، فنلها و داروها) که به تنهایی غیر تومورزا هستند افزایش می یابد. برای آن که مواد شیمیایی جهش زا، یا «آغازگر»، مؤثر باشند (شکل ۳۲-۶) باید قرارگیری مکرر یا مداوم در معرض پیشبر مربوطه به دنبال استعمال آنها صورت پذیرد. این توالی آغاز ـ پیشبرد سرطانزایی شیمیایی سؤال مهمی را پیش میکشد: اگر پیشبرها جهش زا نیستند، پس چگونه در تومورزایی مؤثر میباشند؟ هـر چند اثرات پیش برهای توموری چندگانهاند، اما القاء تکثیر سلولی جزء لاينفكِّ بيش برى تومور است. ظاهراً بيش از همه احتمال أن میرود که، در حالی که استعمال یک آغازگر ممکن است باعث فعال شدن انکوژنی از قبیل RAS از طریق جهش شود، استعمال بعدی پیش برها منجر به گسترش دودمانی سلولهای آغاز شده (جهش یافته) می شود. دودمان آغاز شده سلولها، که مجبور به تکثیر می شود، دچار جهش های اضافی گشته و درنهایت به یک تومور بدخیم تبدیل می شود. این مفهوم که تکثیر مداوم سلولی خطر جهشزایی و در نتیجه تغییرشکل نئوپلاستیک را افزایش میدهد، در سرطانزایی انسانی نیز صدق میکند. مثلاً، هیپریلازی پاتولوژیک آندومتر (فصل ۱۹) و افزاش فعالیت بازساختی ملازم با آسیب مزمن سلول کبدی با پیدایش سرطان در این اندامها مرتبط می باشند. چندین شکل از آسیب DNA (که بهطور خودبهخود یا ازطریق کنش سرطانزاها ایجاد می شوند) مى توانند توسط آنزيمهاى سلولى ترميم شوند. اگر چنين نبود، به احتمال زیاد میزان بروز سرطان ناشی از محیط بسیار بالاتر مى شد. اين امر به بهترين وجه توسط اختلالات ارثى نادر ترميم DNA، شامل گزرودرما پیگمنتوزوم، که با ترمیم ناقص DNA و افزایش شدید خطر ابتلا به سرطانهای القاء شده توسط نور فرابنفش و برخی مواد شیمیایی مرتبط می باشد، نشان داده مىشود.

خلاصه

سرطانزاهای شیمیایی

- سـرطانزاهای شیمیایی دارای گروههای الکتروفیل بسیار واکنشدهنده هستند که مستقیماً به DNA آسیب رسانده و به جهش و نهایتاً سرطان میانجامند.
- سرطانزاهای با تأثیر مستقیم بـرای سـرطانزا شـدن

DNA و پروتئینها و RNA اتصال می یابد. اگرچه هر ژنی می تواند هدف سرطان زاهای شیمیایی باشد، انکوژنها و می تواند هدف سرطان زاهای شیمیایی باشد، انکوژنها و ژنهای سرکوبکننده توموری که به طور شایع دچار جهش می شوند (نظیر RAS و TP53) اهداف مهم کارسینوژنهای شیمیایی خاص شیمیایی هستند. در حقیقت، کارسینوژنهای شیمیایی خاص نظیر آفلاتوکسین B_1 سبب جهشهای مشخص در ژن TP53 که نقش می شوند نظیر شناسایی «جهش امضا» در ژن TP53 که نقش افلاتوکسین را به عنوان علت به اثبات می رساند. این قبیل



شمکل ۳۲-۶ شمای کلی وقایع موجود در سرطانزایی به وسیله عوامل شیمیایی. توجه داشته باشید که پیشربرها، سبب توسعهٔ مونوکلونال سلول ابتدایی و درنتیجه ایجاد یک کلون پرهنئوپلاستیک میشوند. تکشیر بیشتر که به وسیلهٔ پیشربرها و سایر فاکتورها القا میشود، سبب تجمع جهشهای بیشتر و ظهور تومور بدخیم میشود.

نیازمند تغییر نمیباشند در حالی که عوامل با تأثیر غیرمستقیم تا زمانی توسط مسیر متابولیک درونزاد فعال نشوند، تأثیر نخواهند داشت. بنابراین چند شکلی بودن آنزیمهای برونزا از جمله سیتوکروم p-450 به روند سرطانزایی تأثیر خواهد داشت.

- به دنبال تماس یک سلول با یک عامل جهشزا یا آغازگر، ایجاد تومور تحت تأثیر تماس با پیشبرندهها تسریع خواهد شد. این پیشبرندهها تکثیر سلولهای جهش یافته را تحریک میکنند.
- نمونههای سرطانزایی انسان شامل اثرات مستقیم نسظیر عوامل آلکیله کننده مورد استفاده در شیمی درمانی)، اثرات غیرمستقیم (نظیر بنزوسپیرین، رنگهای مصنوعی و آفلاتوکسین) و عوامل پیشبرنده میباشند که هیپرپلازی پاتولوژیک در کبد و اندومتر ایجاد میکند.

پر توتابی، صرفنظر از منبع آن ـ پر توهای فرابنفش نـور آفـتاب، پر توهای X، شکافتن هستهای، رادیونوکلیدها ـ یک سرطانزای ثابت شده است. معدنچیانی که در معادن عناصر پرتوزا کار کردهاند دچار افزایشی به میزان ده برابر در میزان بروز سرطانهای ریه شدهاند. پیگیری بازماندگان بمبهای اتمی افکنده در هیروشیما و ناکازاکی نشان دهنده افزایش چشمگیر در میزان بروز لوسمی ـ به ویژه لوسمی میلوسیتی حاد و مزمن ـ پس از یک دوره نهفتگی با میانگین حدوداً ۷ ساله بوده است. چند دهه بعد، خطر لوسمی برای کسانی که به شدت در معرض قرار گرفته بودند هنوز هم بالاتر از سطح جمعیتهای شاهد است، و همچنین است میزان مرگومیر در اثر کارسینوم تیروئید، پستان، کولون و ریه و غیره. سانحه نیروگاه هستهای چرنوبیل در شوروی سابق هنوز هم تلفات خود را به شکل میزان بالای بروز سرطان در مناطق اطراف تحميل ميكند. اخيراً ترس پژوهشگران از این امر است که اشعههای آزاد شده از نیروگاه اتمی در ژاپن که طی زلزله و سونامی مرگبار دچار آسیب شد، می تواند سبب افزایش قابل توجه میزان بروز سرطان در نواحی، محاور شود.

پرتوتابی درمانی سرطانهای پاپیلر تیروئید در کسانی که در معرض پرتوتابی سر و گردن قرار گرفتهاند، می تواند سالها بعد ایجاد شود. اثر پرتوهای یونیزه کننده به اثرات جهشزای آن مربوط می شود؛ این پرتوها باعث شکستگی کروموزومی، جابه جاییها، و با شیوع کمتر، جهشهای نقطهای می شوند. از نظر زیست شناختی، به نظر می رسد که شکستگیهای DNA دو رشتهای مهم ترین اثر سرطانزای پرتوها هستند.

اثرات انکوژنیک پرتوهای فرابنفش (UV) به ویژه شایان ذکر هستند چرا که اهمیت ترمیم DNA را در سرطانزایی بارزتر میسازند. پرتو UV طبیعی مشتق از خورشید میتواند باعث سرطانهای پوستی شود (ملانومها، کارسینومهای سلول سنگفرشی، و کارسینومهای سلول قاعدهای). کسانی که بیش از همه در معرض خطر میباشند، افراد سفیدپوستی هستند که در مناطقی که مقادیر زیادی از نور آفتاب را دریافت میکنند زندگی میکنند. بدین ترتیب، سرطانهای پوست بیحفاظ در استرالیا و زلاندنو به ویژه شایعند. سرطانهای غیرملانومی پوست با زلاندنو به ویژه شایعند. سرطانهای ارتباط دارند، در حالی که میزان تجمعی کلی تماس با اشعه VU ارتباط دارند، در حالی که رنظیر آنچه که در حین گرفتن حمام آفتاب رخ میدهد). نور UV زنظیر آنچه که در حین گرفتن حمام آفتاب رخ میدهد). نور VU چندین اثر بیولوژیک بر سلولها دارد. آنچه ارتباط ویـژهای با

سرطانزایی دارد توانایی آسیب رساندن به DNA از طریق تشکیل دیمرهای پیریمیدین است. این نوع از اسیب DNA به وسیله مجموعه پیچیدهای از پروتئینها ترمیم میگردد که اثر ترمیمی آنها به صورت حذف نوکلئوتیدها انجام می شود. در صورت تماس شدید با اشعه UV، ممکن است سیستمهای ترمیمی قدرت جبران آسیبها را نداشته باشند و سرطان پوست الحاد شود. اهمیت حذف نوکلئوتیدها در روند ترمیم، به نحو بارزی در یک بیماری ارثی موسوم به گزرودرما پیگمانتوزوم مشاهده می شود. در این افراد، مکانیسم ترمیم از طریق درآوردن نوکلئوتیدها معیوب یا دچار کمبود است، و از این رو افزایش بسیار در استعداد ابتلا به سرطانهای پوستی وجود دارد.

خلاصه

سرطانزایی ناشی از پرتوتابی

- پرتوتابی یونیزان سبب شکستگی کروموزومی، جابجایی و با شیوع کمتر جهشهای نقطهای شده و بـه آسـیب ژنتیکی و سرطانزایی میانجامد.
- اشعه UV تشکیل دیمرهای پیریمیدینی DNA را که به جهش مى انجامد، القا مى نمايد. بنابراين اشعه UV سبب کارسینوم سلول سنگفرشی و ملانوم پوستی می شود.

سرطانزایی ویروسی و میکرویی

ثابت شده است که تعداد زیادی از ویروسهای DNA و RNA در حیوانات، از قورباغه گرفته تا نخستینها ، سرطانزا می باشند. بااین حال، علیرغم بررسیهای گسترده، تنها تعداد کمی از ویروسها با بروز سرطان در انسان ارتباط داده شدهاند. بحث ما عمدتاً محدود به ویروس های سرطانزای انسانی است. همچنین نقش تازه شناخته شده هلیکو باکتر پیلوری در سرطان معده نیز شرح داده می شود.

ويروس هاى سرطانزاي RNA

بررسی رتروویروسهای سرطانزا در حیوانات بینش چشمگیری درباره اساس ژنتیکی سرطان فراهم ساخته است. ویروس لوسمی سلول T انسانی ۱، تنها رتروویروسی است که اثر سرطانزایی آن به اثبات رسیده است.

ويروس لوسمى سلول T انساني ا (HTLV-1) عامل شكلى از لوسمي/ لنفوم سلول T مرتبط است كه در برخي قسمتهاي ژاپن، حوزه کارائیب، آمریکای جنوبی و آفریقا آندمیک بوده اما

به طور تک گیر در جاهای دیگر، شامل ایالات متحده، یافت می شود. تخمین زده می شود که ۲۰-۱۵ میلیون نفر در سراسر دنیا با HTLV-1، آلوده شدهاند. همانند ويروس سندرم كمبود اكتسابي ایمنی (ایدز)، 1-HTLV گرایش به سلولهای T از نوع +CD4 دارد و از این رو این زیرمجموعه از سلولهای T، هدف عمده تغيير شكل نئويلاستيك مي باشند. عفونت انساني مستلزم انتقال سلولهای T آلوده شده، از طریق آمیزش جنسی، فرآوردههای خونی یا شیردادن از پستان است. لوسمی تنها در حدوداً ۵-۳٪ از افراد آلوده شده و پس از یک دوره نهفتگی طولانی ۴۰-۴۰ ساله پدیدار می شود.

شک چندانی وجود ندارد که آلودهشدن لنفوسیتهای T به HTLV-1 برای لوسمی زایی ضروری است، اما مکانیسمهای مولكولى تغييرشكل به طور كامل روشن نشدهاند. 1-HTLV دارای انکوژن ویروسی است و در مقایسه با رتروویروسهای حیوانی خاص، هیچ جایگاه ثابت ژنی در مجاورت انکوژن سلولی وجود ندارد. در حقیقت، وقفه زمانی طولانی بین عفونت اولیه و ایجاد بیماری نشان از روندی چند مرحلهای دارد که در حین آن بسیاری از جهشهای انکوژنی با یکدیگر اثر تجمعی خواهند داشت. ژنوم HTLV-1 علاوه بر ژنهای معمول رتروویروسی (qoq، env و pol)، حاوی یک ناحیه منحصر به فرد موسوم به tax است. این ناحیه چندین پروتئین را کد میکند، که از جمله آنها پروتئینی موسوم به Tax است. Tax، برای همانندسازی ویروس لازم است، چرا که این پروتئین، رونویسی از RNA را از تکرار انتهایی طویل '۵، تحریک میکند. همچنین Tax، رونویسی از چندین ژن سلول میزبان را تغییر میدهد و با پروتئینهای پیامرسانی سلول میزبان، درهم کنش برقرار می کند. بدین علل، Tax در اكتساب چندين شاهعلامت سرطان نقش دارد، ازجمله موارد زير: • افزایش بقا و رشد سلولهای عفونی شده. به نظر می رسد که Tax، با كيناز p13 برهمكنش دارد و بنابراين أبشار پیامرسانی پایین دست این کیناز را نیز تحت تأثیر قرار مىدهد. به خاطر مى أوريد كه كيناز p13، سبب افزايش بقا و پیشبرد تغییرات متابولیک افزایندهٔ رشد می شود. همچنین

Tax، سبب تنظیم افزایشی سیکلین D و کاهش بیان چندین مهارکنندهٔ CDK می شود، تغییری که سبب پیشبرد چرخهٔ سلولی می شود. در نهایت، Tax می تواند فاکتور رونویسی NF-κB میشود، فاکتوری که سبب افزایش بقای انواع سلولها، ازجمله لنفوسيتها مي شود.

افزایش ناپایداری ژنومی. Tax ممکن است از طریق ایجاد

¹⁻ primates

²⁻ human T-cell leukemia virus-l

اختلال در عملکردهای ترمیم DNA و اثر بر نقاط وارسی چرخهٔ سلولی، سبب ناپایداری ژنومی شود. در راستای این اختلالات، لوسمیهای مرتبط با HTLV-1، تمایل بالایی به میزان بالای آنوپلوئیدی دارند.

چگونه مراحل ایجاد لنفوم الوسمی سلول T، به طور کامل شناخته شده نیست، اما به نظر می رسد که عفونت با HTLV-1، سبب گسترش نوعی جمعیت سلولی پلی کلونال غیربدخیم شود و این رخداد ناشی از اثرات تحریکی Tax، بر چرخه سلولی باشد. این سلولهای T در حال تکثیر، به علت ناپایداری ژنومی، در معرض خطر افزایش یافتهٔ جهش می باشند. این ناپایداری ژنومی سبب می شود که جهشهای انکوژن تجمع یابند و نهایتاً یک جمعیت کلونال نئوپلاستیک، ظهور یابد. شایع ترین جهش راننده جمعیت کلونال نئوپلاستیک، ظهور یابد. شایع ترین جهش راننده در این موارد، جهشهایی هستند که سبب افزایش پیامرسانی در این موارد، جهشهایی هستند که سبب افزایش پیامرسانی گیرندهٔ سلول T و تحریک فعال سازی NF-кB می شوند.

خلاصه

ویروسهای سرطانزای RNAدار

- HTLV-1 موجب لوسمی سلول T می شود که در ژاپن و کارائیب اندمیک می باشد.
- HTLV-1 پروتئین ویروسی Tax را کدگذاری میکند که محرک تکثیر، و تقویت کننده بقای سلول بوده و در کنترل چرخه سلولی دخالت میکند. اگرچه این تکثیر در ابتدا به صورت پلیکلونال است، سلولهای T تکثیر یافته در معرض خطر بالای جهشهای ثانویهای هستند که می توانند منجر به پیدایش یک لوسمی مونوکلونال شوند.

ویروسهای سرطانزای DNAرار

همانند ویروسهای RNAدار، چندین ویروس سرطانزای DNAدار که باعث بروز تومور در حیوانات می شوند، شناسایی شدهاند. پنج DNA ویروس _ پاپیلوما ویروس (HPV)، ویروس اپشتین _ بار (EBV)، ویروس هرپس سارکوم کاپوزی (KSHV، که ویروس هرپس انسانی Λ [8-HHV] هم نامیده می شود)، یک ویروس پولیوما به نام ویروس سلول مرکل و ویروس هپاتیت B ویروس پولیوما به نام ویروس سلول مرکل و ویروس هپاتیت B (HBV) _ مورد توجه خاص هستند چرا که مظنون به ایجاد سرطان در انسان می باشند. K و سارکوم کاپوزی در فصل مرکل داده شدهاند. ویروس سلول مرکل عامل نوعی سرطان خاص به نام کارسینوم سلول مرکل می باشد، که به قدری نادر خاص به نام کارسینوم سلول مرکل می باشد، که به قدری نادر

است که نیازی به توضیح و بررسی بیشتر ندارد. سایر موارد در این جا توضیح داده می شوند. همچنین در خلال توضیحاتمان راجع به HBV، توضیح مختصری هم درباره سرطانزایی ویروس هپاتیت C (RNA ویروس) خواهیم داد، چرا که هر دوی این ویروسها از عوامل آسیب مزمن کبدی و سرطان کبد می باشند.

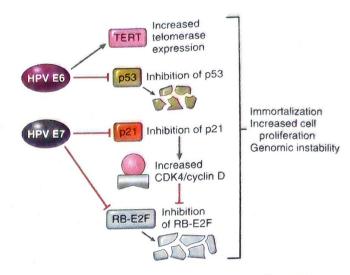
پاپیلوماویروس انسانی

تعداد زیادی از انواع ویروس HPV که از نظر ژنتیکی متمایز میباشند شناسایی شدهاند. برخی انواع (مثلاً، ۱، ۲، ۴ و ۷) قطعاً باعث بروز پاپیلومهای خوشخیم سنگفرشی (زگیل) در انسان می شوند (فصلهای ۱۸ و ۲۴). زگیلهای تناسلی پتانسیل بدخیمی پائینی دارند و با HPVهای کم خطر (عمدتاً 6-HPV و HPV-11) ارتباط دارند. بالعکس، HPMهای پرخطر (نظیر انواع ۱۶ و ۱۸) سبب بروز سرطانهای مختلفی به ویژه کارسینوم سلول سنگفرشی سرویکس و ناحیه آنوژنیتال می شوند. علاوه بر این، حداقل ۲۰٪ سرطانهای دهانی ـ حلقی به ویژه آنهایی بر این، حداقل ۲۰٪ سرطانهای دهانی ـ حلقی به ویژه آنهایی

استعداد سرطانزایی HPV را می توان به فرآوردههای دو ژن زودرس ویروسی، E6 و E7، نسبت داد (شکل ۳۳–۶). هر یک از این ژنها آثار متعددی دارند که پیش ـ سرطانزا می باشند.

- آثار سرطانزای پروتئین E6 پروتئین E6 به p53 متصل شده، و واسطه تحریب آن میباشد. این پروتئین همچنین بیان TERT را تحریک میکند. TERT زیر واحد تجزیه گر تلومراز (عامل جاودانگی سلولها) است، E6 حاصل از HPVهای پر خطر نسبت به E6 حاصل از HPVهای کم خطر، میل ترکیبی بالاتری به p53 دارد. این ویژگی می تواند سبب بروز سرطانزایی شود.
- آثار سرطانزای E7 آثار پروتئین E7 مکمل آثار پروتئین فی میباشند و پایه همه آنها تسریع عبور سلول از نقطه وارسی میباشند و پایه همه آنها تسریع عبور سلول از نقطه وارسی E7 وG1-S است. E7 به پروتئین RB متصل شده و عوامل رونویسی به طور معمول همراه با RB، پیشروی سلول در چرخهٔ سلولی را تحریک میکنند. همچنان که در مورد 65 و 65 گفتیم، پروتئینهای E7 حاصل از انواع پرخطر HPV نسبت به E7 حاصل از انواع کم خطر HPV، میل ترکیبی بالاتری به RB حاصل از انواع کم خطر HPV، میل ترکیبی بالاتری به RB دارند. E7 همچنین مهارکنندههای CDK و P21) را غیر فعال میکند و به سیکلینهای A و B متصل شده و احتمالاً آنها را فعال میکند.

¹⁻ merkel cell virus



شمکل ۴۳–۶ آثار تبدیل پروتئینهای E6 و HPV E7. اثر نبهایی پروتئینهای HPV E6, E7، جاودانسازی سلولها و برداشتن موانع تکثیر سلولی است.

عامل دیگری که منجر به قابلیت سرطانزایی HPVها می شود، ادغام ویروسی در ژنوم میزبان است. در زگیلهای خوش خیم، ژنوم HPV به صورت اپی زومی و غیر ادغام یافته باقی می ماند، در حالی که در سرطانها، ژنوم HPV به طور تصادفی در میزبان ادغام می شود. ادغام، یک منطقه تنظیمی منفی را در DNA ویروسها قطع می کند، که باعث بیان بیش از حد پروتئینهای سرطانی E6 و E7 می شود. به علاوه سلولهایی که با ژنوم ویروسی ادغام شده اند ناپایداری ژنومی بیشتری نسبت به سایرین دارند، که می تواند منجر به بروز جهشهایی بیش سرطان ادر ژنهای سرطان میزبان شود.

به طور خلاصه، PFS و p53 را غیرفعال، و مجموعههای سیکلین / کد میکنند که RB و p53 را غیرفعال، و مجموعههای سیکلین / CDK را فعال کرده، و با پیری سلولها مبارزه میکنند. بنابراین، مشخص است که پروتئینهای HPV بسیاری از ویژگی اصلی سرطانها را القا میکنند. تقدم عفونت HPV در رابطه علت و معلولی سرطان دهانه رحم را اثربخشی واکسنهای HPV در پیشگیری از این سرطان، تأیید کرد. با این حال، الودگی با HPV به تنهایی برای ایجاد سرطان کافی نیست، و بروز حدا کثر تغییرات،نیازمند وقوع جهشهایی در ژنهای سرطان میزبان (مثل RAS) میباشد. عده زیادی از زنان آلوده به HPV، عفونت را از طریق مکانیسمهای ایمنی برطرف میکنند، اما سایرین نمی توانند که در عدهای از آنان به خاطر نقایص ناشی از عفونت نمی توانند که در عدهای از آنان به خاطر نقایص ناشی از عفونت نمی زنانی که هم زمان مبتلا به عفونت HIV و HIV های پرخطر زنانی که هم زمان مبتلا به عفونت HIV و HIVهای پرخطر هستند، در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان دهانه رحم

مى باشند.

ويروس اپشتين ـ بار

EBV که عضوی از خانواده هرپس ویروسها است، اولین ویروسی است که به یک تومور انسانی یعنی لنفوم بورکیت، مرتبط داشته شد. لنفوم بورکیت نوعی تومور مهاجم است که در مناطق خاصی از آفریقا اندمیک بوده، و در سایر مناطق نیز به صورت اسپورادیک بروز پیدا میکند. در مناطق اندمیک، سلولهای توموری در تقریباً تمام مبتلایان، حاوی ژنوم EBV میباشند. از زمان کشف اولیه EBV در لنفوم بورکیت در حدود ۵۰ سال پیش، این ویروس به طرز شگفتآوری در سلولهای تومورهای این ویروس به طرز شگفتآوری در سلولهای تومورهای مختلف دیگری هم دیده شده است، شامل: اغلب کارسینومهای سلول نازوفارنکس، و گروهی از لنفومهای سلول T، لنفومهای معده، و حتی در موارد نادر و اغلب در مبتلایان به نقص ایمن و سارکومها.

شيوهٔ ايجاد تومورها (مثل لنفوم بوركيت) توسط EBV پیچیده بوده و کاملاً شناخته شده نیست، اما بهترین توضیح برای این موضع، تأثیر این ویروس بر روی سلولهای B طبیعی است EBV از CD21 که گیرنده کمیلمان است استفاده کرده، و به سلولهای B متصل شده و آنها را آلوده می سازد. در آزمایشگاه، این عفونت باعث پرولیفراسیون پلی کلونال سلولهای B و تولید خطوط فناناپذیر سلولی لنفوبالاستوئید سلول B می شود. یکی از ژنهای EBV به نام LMP1 به عنوان سرطانزا عمل مي كند. اين موضوع يا مشاهده توانايي أن در القای لنفومهای سلول B در موشهای ترانس ژنیک، به اثبات رسیده است. LMP1 پرولیفراسیون سلولهای B را القا می کند، و از این طریق آثار یک گیرنده سطحی کلیدی به نام CD40 ا تقلید می کند. به طور طبیعی، CD40 در اثر تعامل با لیگاندهای CD40 که عمدتاً بر روی سلولهای T بیان می شوند، فعال مى شود. بالعكس، LMP1 ذاتاً فعال بوده و پيامرساني را از طريق مسیرهای JAK / STAT/NF-κB تحریک می کند؛ هر دوی این مسیرها تحریککنندهٔ پرولیفراسیون سلولهای B، و بقای آنها مى باشند. بنابراين، ويروس يك مسير طبيعي فعال سازي سلولهای B را "قرض گرفته" تا همانندسازی خودش را از طریق گسترش مخزنی از سلولهای آلوده، القا کند. یک پروتئین دیگر که توسط EBV کد می شود به نام EBNA2، بسیاری از ژنهای میزبان را (شامل سیکلین D و خانواده SRC از پروتوانکوژنها) فعال میکند. به علاوه، ژنوم EBV حاوی یک سیتوکین ویروسی به نام VIL-10 است که از ژنوم میزبان کیی شده است. این سیتوکین ویروسی می تواند مانع فعال سازی سلول های T توسط ماکرفاژها و مونوسیتها و کشته شدن سلولهای آلوده به

WITH FRY EBV-specific cytotoxic T cells POLYCLONAL B-CELL EXPANSION B-cell killing by CTLs B-cell Mutation growth (MYC translocation) controlled Chromosomes DNA breaks INCREASED PROTEIN Additional mutations OUTGROWTH OF NEOPLASTIC CLONE: BURKITT LYMPHOMA

MYC

شمكل ۳۴-۶ تكامل احتمالي لنفوم بوركيت ناشي از EBV.

دریافت کنندگان پیوند، انجام داد.

كارسينوم نازوفارنكس نيز با عفونت E-BV همراهي دارد. این تومور در جنوب چین، برخی مناطق آفریقا، و در میان جمعیت اسکیموهای قطب شمال اندمیک است. برخلاف لنفوم بورکیت، ۱۰۰٪ کارسینومهای نازوفارنکس شناسایی شده از سرتاسر دنیا حاوی EBV بودهاند. عمل ادغام ژنوم ویروسی در تمام سلولهای توموری در تومورهای هر فردی یکسان (کلونال) است، که این احتمال را که عفونت EBV بعد از تشکیل تومور اتفاق افتاده باشد، رد می کند. همراهی یکنواخت EBV با کارسینوم نازوفارنکس نشان میدهد که EBV نقش عمدهای در تشکیل این تومور دارد اما (مثل لنفوم بورکیت) توزیع جغرافیایی محدود آن نشان می دهد که عوامل همراه ژنتیک یا هر دو، نیز منجر به تشکیل تومور می شوند. بر خلاف بورکیت، LMP-1 در سلولهای کارسینوم نازوفارنکس بیان شده، و در سلولهای B، مسیر NF-κB را فعال می کند. NF-κB به نوبه خود، بیان عواملی مثل VEGF و متالوپروتئازهای ماتریکس را افزایش میدهد که ممكن است منجربه ايجاد سرطان شود.

ارتباط EBV به بیماریزایی لنفوم هوچکین که یکی دیگر از

ویروس، شود. در افرادی که سیستم ایمنی سالمی دارند، يروليفراسيون پلي كلونال سلولهاي B ناشي از EBV، عمدتاً توسط سلولهای T سیتوکسیک کنترل می شود، و فرد آلوده یا بدون علامت باقی میماند، و یا به یک دوره خودمحدودشونده مونونوکلئوز عفونی مبتلا می شود. به هر حال، تعداد کمتری از سلولهای B آلوده به EBV، بیان پروتئینهای ویروسی ایمونوژنیک مثل LMP-1 و EBNA2 را کاهش داده، و وارد مخزنی از سلولهای B خاطره با عمر طولانی میشوند که در تمام طول عمر باقى مىماند.

بر اساس این مشاهدات، چگونه EBV منجر به بروز لنفوم بورکیت اندومیک می شود؟ یک احتمال در شکل ۳۴-۶ نشان داده شده است. در مناطقی از جهان که لنفوم بورکیت اندمیک است، عفونت همزمان مثل مالاریا کفایت سیستم ایمنی را مختل کرده، و باعث بروز پرولیفراسیون مداوم سلولهای B می شوند. در نهایت، سلولهای T سیتوکسیک بشتر سلولهای B آلوده به EBV را از بین میبرند، اما تعداد کمی از آنها باقی

به نظر می رسد که سلولهای لنفوم از همین جمعیت باقی مانده منشاء می گیرند که دستخوش جهش های خاصی شدهاند، که مهم ترین آنها ترانس لوکاسیونهایی هستند که انکوژن MYC را فعال میکنند. باید توجه داشت که در مناطق غیراندمیک، ۸۰٪ از این تومورهای به EBV ارتباطی ندارند، اما تقریباً تمام تومورهای اندمیک و اسپورامیک ترانس لوکاسیون (t(8:14) یا ترانس لوکاسیون های مختل کننده MYC را دارند. بنابراین، اگر چه لنفومهای بورکیت اسپورادیک با مکانیسمهایی به جز عفونت EBV تحریک می شوند، به نظر می رسد از طریق مسیرهای سرطان زایی مشابهی ایجاد می شوند.

نقش سرطانزایی EBV در لنفومهای سلول B مثبت از نظر EBV در بیماران نقص ایمنی، مستقیم تراست. بعضی افراد مبتلا به AIDS یا افرادی که درمانهای سرکوبگر ایمنی برای پیشگیری از ردپیوند دریافت می کنند، به تومورهای سلول B مثبت از نظر EBV مبتلا می شوند و این تومورها معمولاً در محلهای متعددی ظاهر می شوند. این پرولیفراسیون ها در ابتدا پلی کلونال بوده، اما می توانند به بدخیمی های مونوکلونال تغییر کنند. بر خلاف لنفوم بورکیت، تومورهای افراد مبتلا به نقص ایمنی معمولاً فاقد ترانس لوکاسیونهای MYC بوده، و به طور یکنواخت LMP-1 و EBNA-2 را بیان میکنند، که به عنوان آنتیژن مطرح شدند و سلولهای T سیتوتوکسیک می توانند آنها را شناسایی کنند. این پرولیفراسیونهای بالقوه کشنده، را می توان خنثی کرد، در صورتی که بتوان عملکرد سلولهای T را بازیابی کرد. این کار را می توان با قطع داروهای سرکوبگر ایمنی در

تومورهای همراه با EBV است. در فصل ۱۲ شـرح داده شـده است.

خلاصه

ویروسهای سرطانزای DNA

- HPV با زگیلهای خوشخیم و نیز سرطان دهانه رحم مرتبط میباشد.
- توانایی سرطانزایی HPV با بیان دو انکوپروتئین ویسروسی یسعنی E_7 و E_7 مسر تبط مسیباشد. ایسن انکوپروتئینها به ترتیب Rb، و p53 (که سرکوبگر تومور هستند) متصل شده، عملکرد آنها را خنثی میکنند.
- E_7 و E_7 موجود در HPV های پرخطر (که سبب سرطان میشوند) نسبت به E_6 و E_7 موجود در HPV کمخطر (که منجر به تومورهای درجه پایین میشوند) تمایل بیشتری نسبت به اهداف خود دارند.
- EBV در بیماریزایی لنفوم بورکیت، لنفوم بیماران دچار سرکوب ایمنی، لنفوم هوچکین، تومورهای ناشایع سلول ۲، و سلول NK کارسینوم نازوفارنکس، نوعی از کارسینوم معده، و به ندرت سارکومها، نقش دارد.
- محصولات خاص ژن EBV با تحریک مسیر طبیعی
 تکثیر سلول B به سرطان میانجامند. به کارگیری
 دایمی توان ایمنی سبب تکثیر سلول B و در نتیجه
 ایجاد لنفوم میشود.

ویروسهای هپاتیت B و C

شواهد همه گیرشناسی مبنی بر ارتباط HBV و عفونت ویروس هپاتیت C (HCV) با کارسینوم سلول کبدی، مستحکم هستند (فصل ۱۶). ۸۵–۷۰٪ کارسینومهای سلول کبدی در سراسر جهان به علت عفونت HBV با HBV ایجاد میشوند. با این حال روش تومورزایی این ویروسها هنوز مشخص نشده است. ژنوم HBV ورک الله با HBV میچ انکوپروتئین ویروسی را کدگذاری نمیکند. با اینکه ورودی به DNA وارد ژنوم انسان میشود، اما هیچ گونه ورودی به داخل سلولهای کبدی رخ نمیدهد. در حقیقت، اثرات داخل سلولهای کبدی رخ نمیدهد. در حقیقت، اثرات سرطانزایی HBV و HCV چندعاملی هستند اما اثر غالب آنها به التهاب مزمن سلولهای کبدی و مرگها و نهایتاً ترمیم بافتی و آسیب ژنومی می انجامد. با اینکه به طور کلی تصور می شود که آسیب ژنومی می انجامد. با اینکه به طور کلی تصور می شود که نشان داده است که در التهاب مزمن برطرف نشده هپاتیت نشان داده است که در التهاب مزمن برطرف نشده هپاتیت

ویروسی یا گاستریت مزمن به علت هلیکوباکتر پیلوری (به مطالب بعدی مراجعه کنید)، پاسخ ایمنی سازگاری بدی داشته و به سرطانزایی میانجامد.

عفونت ويروسى مزمن نظير ساير علل أسيب سلول كبدي به تکثیر جبرانی سلولهای کبدی میانجامد. این فرآیند ترمیمی به کمک تعداد زیادی از عوامل رشد، سیتوکینها، کموکاینها و سایر عوامل فعال زیستی که توسط سلولهای ایمنی فعال شده ابحاد مي شوند، انجام مي گردد. نقش اين عوامل حفظ بقا، تغيير شکل بافتی و رگزایی است. همچنین سلولهای ایمنی فعال سابر مبانحیها از جمله اکسیژن واکنشدهنده که برای ژنوم سمی بوده و سبب جهش می شود، ترشح می کنند. یک مرحله مولکولی کلیدی، فعالیت مسیر NF-KB در سلولهای کندی است که توسط فعالیت میانجیهای مشتق از سلولهای ایمنی فعال شده، به انجام می رسد. فعالیت مسیر NF-KB در سلول های کبد، آیویتوز را مهار کرده و سبب آسیب سلولهای کبدی در حال تكثير به دنبال سميت ژنومي و تجمع جهشها مي شود. با اينكه تصور می شود این امر، مکانیسم غالب بیماری زایی کار سنوم سلول كبدى القا شده توسط ويروس باشد اما HBV و HCV هر دو در ژنوم خود دارای پروتئینهایی هستند که به طور مستقیم به ایجاد سرطان می انجامد. ژنوم HBV دارای ژنی به نام HBx است که در موشها سبب سرطان سلول کبدی می شود. HBx بهطور مستقيم يا غيرمستقيم عوامل رونويسي گوناگون و مسیرهای انتقال پیام متعددی را فعال کرده و ممکن است عملکرد p53 را مختل کند. به علاوه، ورود ویروس سبب بازآرایی ثانویه کروموزومی شده که حذفهای متعدد و از کاراندازنده ژنهای سرکوبگر تومور از آن جملهاند.

HCV هم که نوعی ویروس RNA داراست، ارتباط محکمی با بیماریزایی سرطان کبد دارد. مکانیسم مولکولی HCV کمتر از HBV شناخته شده است. علاوه بر آسیب مزمن سلول کبدی و ترمیم جبرانی آن، اجزای ژنوم HCV نظیر پروتئین هستهای HCV تأثیر مستقیمی بر ایجاد تومور دارند که احتمالاً ازطریق فعال سازی پیامهای تسریع کننده رشد در مسیر انتقال پیام هستند.

فلاصه

ویروسهای هپاتیت B و C

- ۷۰ تا ۸۵ درصد کارسینومهای سلول کبدی در سراسر جهان به علت عفونت HBV یا HCV میباشند.
- اثرات سرطانزایی HBV و HCV چند عاملی هستند
 اما اثر غالب آن التهاب مزمن با واسطه ایمنی، آسیب

سلول کبدی، تحریک تکثیر سلول کبدی و تولید اکسیژن واکنش دهنده آسیبرسان به DNA است.

پروتئین HBv در HBV و پروتئین هستهای و HCV مسیرهای انتقال پیام را فعال میکنند که ممکن است به سرطانزایی بیانجامند.

هلیکوباکتر پیلوری

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد آدنوکارسینوم و لنفوم دخیل است. هلیکوباکتر بلیوری که ابتدا به عنوان عامل زخم معده شناخته می شود، امروزه به عنوان نخستین باکتریای که سرطان زا شناخته شده، مورد شک و تردید است.

مسير ايجاد أدنوكارسينوم معده مشابه مسير ايجاد سرطان کبد به علت HBV و HCV است. در این مسیر تکثیر سلول اپی تلیال در زمینه التهاب مزمن افزایش می یابد. همانند هپاتیت ویروسی ، محیط التهابی دارای عوامل سمی متعدد از جمله اكسيژن واكنش دهنده است. پيشرفت اوليه التهاب مزمن ا گاستریت به دنبال آتروفی معده، متاپلازی رودهای سلولهای پوشاننده، دیسپلازی و سرطان حاصل می شود. این توالی برای تکمیل به چندین دهه زمان نیازمند است که تنها در ۳٪ بیماران عفونی رخ میدهد. همانند HBV و HCV، ژنوم هلیکوباکتری پیلوری دارای ژنهایی است که مستقیماً در سرطان زایی دخیل مى باشند. سودى هايى كه با أدنوكارسينوم معده مرتبط هستند دارای «جزایر بیماریزایی» هستند که حاوی ژن وابسته به سيتوكين A (CagA) ميباشند. با اينكه هليكوباكتري ييلوري مهاجم نیست، CagA به سلولهای اپی تلیال معدی وارد شده و در أنجا اثرات گوناگونی از خود بروز می دهد که شامل أغاز أبشار پیامرسانی مقلد تحریک عامل رشد تنظیم نشده است.

همانطور که قبلاً اشاره شد، هلیکوباکتری پیلوری با افزایش خطر ایجاد لنفوم معدی نیز همراهی دارد. سلول B منشأ لنفوم معدی است و از آنجا که سلولهای B تغییر یافته به طور طبیعی در نواحی حاشیهای فولیکولهای لنفاوی قرار دارند، به این تومورها لنفوم تاکید است الله میشود (لنفوم مرتبط با نواحی حاشیهای، فصل ۱۲). بیماریزایی مولکولی به طور کامل شناخته نشده است، اما به نظر میرسد که عوامل وابسته به سویدی هلیکوباکتر پیلوری همچون عوامل ژنتیکی میزبان از جمله پلیمورفیسم در پیشبرهای سیتوکینهای التهابی مثل (۱۹-۱۱ پلیمورفیسم در پیشبرهای سیتوکینهای التهابی مثل (۱۶-۱۱ پلیمورفیسم در پیشبرهای سیتوکینهای التهابی مثل در این جا دارای نقش عملکردی پلیمورفی به تشکیل باشند. تصور میشود عفونت هلیکوباکتری پیلوری بینجامد که

این سلولها به نوبه خود سبب تکثیر سلولهای ۵ چنددودمانی میگردند. در این مکان تومور سلول ۵ تکدودمانی از تکثیر سلولهای ۵ ایجاد می شود که احتمالاً در نتیجه اثر تجمعی سلولهای تنظیمکننده رشد است. بر اساس این مدل، در مراحل اولیه بیماری، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با آنتی بیوتیک، از طریق از بین بردن محرکهای آنتی ژنی سلولهای ۲، منجر به پسرفت لنفوم می شود. لنفوم آلمه سلولهای ۲، منجر به پسرفت لنفوم می شود. لنفوم می خصوصی وابسته است. این پیامها توسط تعاملاتی که بین ملولهای ایمنی میزبان برای ادامه رشد و بقا برقرار می شوند، تولید می شوند.

خلاصه

هليكوباكتر بيلورى

- عفونت هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده و لنفوم MALT دارای نقش است.
- مکانیسم ایجاد سرطان به علت هلیکوباکتری پیلوری چند عاملی است و شامل التهاب مزمن با واسطه ایمنی، تحریک تکثیر سلولهای معده و تولید اکسیژن آسیبرسان به DNA میباشد. ژنهای بیماریزای هلیکوباکتری پیلوری نظیر CagA با تحریک مسیر عامل رشد سبب بیماریزایی میگردد.
- تصور میشود که عفونت هلیکوباکتری پیلوری به تکثیر چند دودمانی سلول b منتهی میشود و نهایتاً سبب تومور تکدودمانی سلول b (لنفوم MALT) در نتیجه اثر تجمعی جهشها میشود.

ويژگىهاى بالينى نئوپلازى

در نهایت اهمیت نئوپلاسمها در اثرات آنها بر روی انسانها نهفته است.اگر چه قطعاً تومورهای بدخیم خطر ناکتر از خوش خیمها هستند، هر توموری (حتی یک تومور خوشخیم) می تواند سبب ایجاد ناتوانی و مرگومیر شود. در حقیقت هم تومورهای خوشخیم و هم انواع بدخیم به چندین علت سبب ایجاد مشکلاتی می شوند: (۱) قرارگیری و تهاجم به ساختارهای مجاور، (۲) فعالیت عملکردی نظیر ساخت هورمون یا تکامل سندرمهای پارانئوپلاستیک، (۳) خونریزی و عفونت در مواردی که تومور سطوح مجاور خود را زخمی کند، (۴) علایم ناشی از پارگی یا انفارکتوس و (۵) کاشکسی یا ضعف. در ادامه در مورد

اثرات تومور بر میزبان، درجهبندی و مرحلهبندی بالینی سرطان و تشخیص آزمایشگاهی سرطان صبحت خواهد شد.

اثرات تومور بر میزبان

محل تومور، هم در تومورهای خوشخیم و هم در تومورهای بدخیم، دارای اهمیت بسیار زیادی است. یک آدنوم کوچک (۱cm) هیپوفیزی می تواند غده طبیعی مجاور را تحت فشار قرار داده و تخریب نماید و باعث کمکاری هیپوفیز گردد؛ یک لیومیوم $\Delta/4$ سانتی متری در جدار سرخرگ کلیوی ممکن است منجر به ایسکمی کلیوی و افزایش فشارخون گردد. کارسینومی به همان کوچکی در درون مجرای صفراوی مشترک ممکن است جریان خون را مختل کرده، و باعث انسداد کشنده مجرای صفراوی شود.

تولید هورمون، هم در نئوپلاسمهای خوشخیم و هم در نئوپلاسمهای بدخیم برخاسته از غدد درونریز، دیده می شود. آدنومها و کارسینومهای برخاسته از سلولهای بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده می توانند هیپراند سولینیسم ایجاد می کنند که گاه کشنده است. به طور مشابه، برخی از آدنومها و کارسینومهای قشر فوق کلیه، کورتیکوستروئیدهایی می سازند که بر بیمار تأثیر می گذارند (مثلاً، آلدوسترون، که باعث احتباس سدیم، افزایش فشارخون و هیپوکالمی می شود). احتمال این گونه فعالیت هورمونی در یک تومور خوش خیم کاملاً تمایزیافته بیشتر از یک کارسینوم متناظر است.

ممکن است سطح یک تومور زخمی شود و منجر به خونریزی یا عفونت ثانویه شود. نئوپلاسم بدخیم یا خوش خیمی که به درون مجرای داخلی روده برآمده میشود ممکن است در کشش پریستالتیک گیر بیفتد تا همانند یک دوربین جمعشونده نئوپلاسم و محل خاستگاه آن را به درون قسمت پایین دست روده فرو کند ـ تویهمرفتن روده (فصل ۱۵) ـ که این امر منجر به انسداد یا انفارکتوس روده می شود.

کاشکسی ناشی از سرطان

بسیاری از بیماران سرطانی دچار ازدسترفتن پیشرونده چربی بدن و توده لخم بدن میشوند که با ضعف شدید، بیاشتهایی و کمخونی همراه است. این سندرم تحلیل برنده را کاشکسی مینامند. عموماً میان اندازه و دامنه گسترش سرطان و شدت کاشکسی تا اندازهای همبستگی وجود دارد. با این حال کاشکسی به علت نیازهای تغذیهای تومور ایجاد نمیشود. علی رغم اینکه بیماران سرطانی غالباً آنورکسیک هستند، اما شواهد موجود نشان سرطانی غالباً آنورکسیک هستند، اما شواهد موجود نشان می دهند که کاشکسی به علت عملکرد عوامل محلول از جمله سیتوکینهای تومور و میزبان است تا اینکه به علت کاهش

دریافت مواد غذایی باشد. در مبتلایان به سرطان، مصرف کالری بالا باقی می ماند و علیرغم کاهش مصرف غذا، میزان متابولیسم پایه افزایش می بابد. این برخلاف میزان متابولیسم پایینی است که به عنوان یک پاسخ سازشی در گرسنگی آرخ می دهد. اساس این ناهنجاری های متابولیک به طور کامل درک نشده است. شاید عوامل در گردش از قبیل TNF، که از ماکروفاژهای فعال شده رها می شود، دخیل باشند. TNF اشتها را سرکوب کرده و کنش لیپوپروتئین لیپاز را مهار می کند و از این طریق رهاشدن اسیدهای چرب آزاد از لیپوپروتئینها را مهار می نماید. هیچگونه درمان رضایت بخشی به جز رفع علت زمینهای، یعنی تومور، برای کاشکسی ناشی از سرطان وجود ندارد.

سندرمهاي پارانئوپلاستيك

مجموعه از نشانههای غیر از کاشکسی که در بیماران سرطانی ظاهر شده و نمی توان آنها را به راحتی، چه با گسترش موضعی یا دوردست تومور و جه با ساخت هورمونهای ذاتی بافت خاستگاه تومور، توجیه کرد سندرمهای پارانئوپلاستیک نامیده میشوند. این سندرمها در ۱۵–۱۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان پدیدار شده و شناخت آنها به چند دلیل حائز اهمیت است:

- آنها ممكن است زودرسترين تظاهر يک نئوپلاسم مخفى باشند.
- این سندرمها ممکن است در بیماران مبتلا به آنها نمایانگر مسائل بالینی قابل ملاحظه بوده و ممکن است حتی کشنده باشند.
- آنها ممکن است بیماری متاستاتیک را تقلید کرده و در نتیجه باعث سردرگمی در امر درمان شوند.

سندرمهای پارانئوپلاستیک متنوع بوده و با تومورهای مختلف بسیاری مرتبط میباشند (جدول ۶–۶). شایع ترین ایس سندرمها عبارتند از هیپرکلسمی، سندرم کوشینگ، و آندوکادریت ترومبوزی غیرباکتریایی، و نئوپلاسمهایی که در بیشتر موارد با این سندرمها و سندرمهای دیگر مرتبط میباشند عبارتند از سرطانهای ریه و پستان و بدخیمیهای خونی. هیپرکلسمی در بیماران مبتلا به سرطان، چند عاملی است، اما مهم ترین عامل دخیل در آن، تولید پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید دخیل در آن، تولید پروتئین مرتبط با هورمون پاراتیروئید تومور (مثل ۴PTHrP) و فرم فعال ویتامین (D) هم دخیلاند. یک

2- cancer cachexia

^{1 -} intussusception

³⁻ starvation

⁴⁻ parathyroidhormone-related protein

مکانیسم محتمل دیگر برای هیپرکلسمی، بیماری متاستاتیک استئولیتیک گسترده استخوان است؛ البته شایان ذکر است که هیپرکلسمی ناشی از متاستاز، جزو سندرمهای پارانئوپلاستیک به حساب نمی آید. استخوانی، سندرم کوشینگ به عنوان یک پدیده پـارانــئوپلاستیک معمولاً بـه تـولید نـابهجای هـورمون آدرنوکورتیکوتروپیک یـا پـلیپپتیدهای شبیه ACTH تـوسط سلولهای سرطانی مربوط است (مثل سرطان سلول کـوچک

سندرمهای پارانئوپلاستیک ممکن است اشکال بسیار دیگری، از قبیل افزایش انعقادپذیری که منجر به ترومبوز سیاهرگی و آندوکاردیت ترومبوزی غیرباکتریایی میشود (فصل ۱۱)، یا پیدایش حالت چماقی در انگشتان دست و استئوارتروپاتی هیپرتروفیک در مبتلایان به کارسینومهای ریه (فصل ۱۳)، به خود بگیرند. به هنگام بررسی سرطانهای اندامهای مختلف بدن با برخی دیگر از این سندرمها مواجه خواهیم شد.

درجهبندی ۲ و مرحلهبندی ۳ سرطان

وجود روشهایی برای نشاندادن حالت تهاجمی بالینی احتمالی یک نئوپلاسم مفروض با اعداد و همچنین، برای بیان دامنه و گسترش آشکار آن در یک فرد خاص، برای مقایسه نتایج نهایی اشکال مختلف درمان ضروری است. به عنوان مثال، احتمال دارد که نتایج درمان آدنوکارسینومهای فوق العاده کوچک و بسیار تمایزیافته تیروئید که متمرکز به غده تیروئید میباشند، متفاوت از نتایج بهدست آمده از درمان سرطانهای شدیداً آناپلاستیک تیروئید که به ارگانهای گردن تهاجم کردهاند، باشند. تیروئید که به ارگانهای گردن تهاجم کردهاند، باشند سیستمهایی برای بیان درجه (یعنی سطح تمایز) و مرحله (میزان گسترش یک سرطان در بدن بیمار) به صورت نیمه کمی ایجاد شده است. اینها پارامترهایی برای نشان دادن بالینی بیماری هستند. لازم به ذکر است که مرحلهبندی در مقایسه با درجهبندی، از ارزش بالینی بیشتری برخوردار است.

• درجهبندی. درجهبندی یک سرطان بر میزان تمایز سلولهای تومور و ـ در بعضی تومورها ـ تعداد میتوزها و حضور خصوصیات ساختاری خاص، استوار است. شیوههای درجهبندی برای هر نوع بدخیمیای تعریف شده است، و بهطور کلی از دو گروه (درجه پایین و درجه بالا) تا چهار گروه متغیرند. معیارهای درجهبندی اختصاصی در انواع مختلف تومور متفاوت است و به تفصیل در این جا نیامده، اما اساس همه آنها تعیین این امر است که چه میزان سلولهای توموری شبیه سلولهای متناظر طبیعی خود هستند. اگرچه درجهبندی براساس بافتشناسی مفید است، هستند. اگرچه درجهبندی براساس بافتشناسی مفید است،

اما ارتباط قابل توجهی بین ظاهر بافتشناختی و رفتار زیستی یک تومور وجود ندارد. به خاطر این شکل و برای اجتناب از ارائه تعریفهای نادرست، بیان ویژگیهایی یک بدخیمی خاص با استفاده از اصطلاحات توصیفی کار شایعی است. مشلاً آدنوکارسینوم کاملاً تمایزیافته ترشحکننده موسین در معده، یا آدنوکارسینوم با تمایز کم پانکراس.

مرحله بندى سرطانها براساس اندازه ضايعه اوليه، دامنه گسترش آن به گرههای لنفی منطقهای، و وجود یا فقدان متاستاز خونی استوار است. سیستم مرحلهبندی اصلیای که در حال حاضر استفاده می شود، سیستم کمیتهٔ مشترک آمریکا در مرحلهبندی سرطان ، است. در این سیستم از طبقه بندی ای به نام سیستم TNM (T برای تومور اولیه، N برای درگیری گرههای لنفاوی ناحیهای و M برای متاستاز) استفاده می شود. مرحله بندی براساس TNM، در اشکال خاصی از سرطانها متفاوت است، اما قوانین کلی برای آن وجود دارد. ضایعه اولیه براساس افزایش اندازه از T1 تا T4 شماره گذاری می شود. TO برای نشان دادن ضایعات درجا استفاده می شود. NO یعنی درگیری گره لنفی وجود ندارد، در حالی که N1 تا N3 نشان دهندهٔ افزایش درگیری گرههای لنفاوی براساس تعداد و محدودهٔ گرههای لنفاوی است. Mo نشان می دهد که هیچ متاستاز دور دستی وجود ندارد، در حالی که M1 و گاهی M2 نشان دهنده حضور و تعداد احتمالي متاستازها هستند.

در مطالعات مدرن، درجهبندی و مرحلهبندی تـومورها بـا خصوصیات مولکولی آنها تکمیل میشود. یین مورد بعداً شرح داده خواهد شد.

خلاصه

ویژگیهای بالینی تومورها

- کشکسی که کاهش پیشرونده چربی و توده بدون چربی بدن به همراه ضعف شدید و بیاشتهایی میباشد، به دلیل رهاسازی سیتوکینهایی است که از بدن میزبان یا تومور وی آزاد میشوند.
- سندرمهای پارانئوپلاستیک با علایم عمومی همراهند که با انتشار تومور یا هورمونهای بافتی قابل تـوجیه

²⁻ grading

¹⁻ clubbing

³⁻ staging

⁴⁻ American joint committee on cancer staging

جدول ع-ع سندرمهای پارانئویلاستیک

مکانیسم (های) عامل (های) مسبب	اشكال عمده سرطان	سندرمهاي باليني
		اندوكرينوپاتىھا
ACTH یا ماده شبه ACTH	کارسینوم سلول کوچک ریه، کارسینوم	سندرم کوشینگ
	لوز المعده	
	تومورهای عصبی	la l
ADH یا هورمونهای ناتریورتیک دهلیزی	کارسینوم سلول کوچک ریه	سندرم ترشح نامتناسب ADH
	نئوپلاسمهای درون جمجمهای	15
پروتئین مرتبط باهورمون پاراتیروئید (PTHrP)،	کارسینوم سلول سنگفرشی ریه	هیپرکلسمی
TGF-α	کارسینوم پستان، کارسینوم کلیوی	
	لوسمی سلول T بالغین / لنفوم	هیپوگلیسمی
انسولین یا ماده شبه انسولینی	فیبرو سارکوم، سایر سارکومهای مـزانشـیمی،	,
	كارسينوم تخمدان	پلیسیتمی
اريتروپويتين	کارسینوم کلیوی، همانژیوم مخچهای کارسینوم سلول کبدی	3 - 3 +
	عرسيبوم سول تبدي	سندرمهای عصبی و ماهیچدای
(à l ·)	کارسینوم برونکوژنیک، تیموم	میاستنی
ایمونولوژیک	کارسینوم پستان، تراتوم کارسینوم پستان، تراتوم	اختلالات دستگاه عصبی مرکزی و محیطی
ایمونولوژیک	ارسيوم پستان، تورثوم	اختلالات پوستي
	کارسینوم معده، کارسینوم ریه	آکانتوز نیگریکان <i>س</i>
ایمونولوژیک، ترشح عامل رشد اپیدرمی	کارسینوم رحم	
ایمونولوژیک	کارسینوم برونکوژنیک و پستان	درماتوميوزيت
- 1,7,7,7,1		تغییرات استخوانی، مفصلی و بافت نرم
ناشناخته	کارسینوم برونکوژنیک	استئواً رتروپاتی هیپر تروفیک و چماقی شدن
		انگشتان دست
		تغییرات رگی و خونی
محصولات تـومور (مـوسين فـعال كـننده ايـجاد	كارسينوم لوزالمعده، كارسينوم برونكوژنيك	ترومبوز سیاهرگی (پدیده تروسو)
لخته)	سایر سرطانها	
افزایش انعقادپذیری	سرطانهای پیشرفته	أندوكارديت ترومبوزى غيربا كتريايي
ايمونولوژيک	تيموم	کمخونی
		ساير
آنتیژنهای توموری، مجموعههای ایمنی	سرطانهای گوناگون	سندرم نفروتیک
تومور؛ <i>IL-1</i> اینترلوکین ۱۰.	امل رشد تغییرشکل دهنده؛ TNF ، عامل نکروز	هورمون اَدرنوکور تیکو تروپیک؛ TGF ، ع $ACTH$

- نمی باشند. این عارضه به علت تولید نابجا و ترشح فرآورده های زیستی از جمله PTHrP ، ACTH یا $TGF-\alpha$
- درجهبندی تومورها به کمک ظاهر سلولی آنها انجام میگیرد و بر این اساس است که رفتار و تمایز با یکدیگر متناسبند، بدین ترتیب که تومورهای کمتر
- تمایزیافته رفتار تهاجمی بیشتری دارند.
- مرحلهبندی (گسترش تومور) به کمک جراحی یا تصویربرداری انجام میشود و براساس اندازه، انتشار غدد لنفی موضعی و ناحیهای و متاستاز دوردست است. مرحله بعدی ارزش بالینی بیشتری نسبت به درجهبندی دارد.

تشخيص آزمايشگاهي سرطان

هر سال رویکرد به تشخیص آزمایشگاهی سرطانها پیچیدهتر، پیشرفتهتر، و اختصاصی تر می شود. برای تقریباً هر بدخیمی که در این متن نام برده شد، متخصصین چندین زیر مجموعه تعریف کرده اند.

روشهای ریفت شنافتی

در اکثر موارد تشخیص آزمایشگاهی سرطان دشوار نیست. دو انتهای طیف خوشخیم ـ بدخیم هیچگونه مشکلی ایجاد نمیکنند؛ با این حال، در وسط یک «حوزه نامشخص» وجود دارد که عقلاً در آن با احتیاط گام برمی دارند. پزشکان معمولاً سهمی را که در تشخیص یک بدخیمی دارند، دستکم میگیرند. دادههای بالینی و تصویربرداری برای تشخیص بهینه آسیبشناختی ارزشمند میباشند. تغییرات ناشی از پرتودهی در پوست یا مخاط می توانند مشابه تغییرات سرطانی باشند. برشهای گرفته شده از یک شکستگی در حال التیام می توانند یک استئوسارکوم را تقلید نمایند. به علاوه، ارزیابی آزمایشگاهی یک استئوسارکوم را تقلید نمایند. به علاوه، ارزیابی آزمایشگاهی یک ضایعه می تواند به خوبی نمونهای باشد که جهت بررسی یک ضایعه می تواند به خوبی نمونهای باشد که جهت بررسی نگاهداری شده باشد.

چندین رویکرد، شامل درآوردن یا نمونهبرداری ۱، مکش با سوزن ظریف، و گسترشهای سیتولوژیک، برای نمونهبرداری وجود دارند. هنگامی که درآوردن یک ضایعه ممکن نیست، انتخاب یک محل مناسب برای نمونهبرداری از یک توده بزرگ. مستلزم این آگاهی است که حاشیهها ممکن است بیانگر ضایعه نبوده و مرکز ممکن است تا حد زیادی دچار نکروز باشد. درخواست تشخیص به طریق برش انجمادی گاهی مطلوب می باشد، آن گونه که مثلاً در تعیین ماهیت یک ضایعه تودهای، یا در بررسی گرههای لنفاوی ناحیهای در بیمار مبتلا به سرطانی که متاستاز داده است، چنین میباشد. این روش، که در آن یک نمونه بهسرعت منجمد شده و برش داده می شود، ارزیابی بافتشناختی را در ظرف چنددقیقه امکان پذیر میسازد. تشخیص برش منجمد، اگر توسط افراد مجرب و ماهر انجام شود، بسیار دقیق است، اما موارد خاصی وجود دارند که جزئیات بهتر بافتشناختی که توسط روشهای وقتگیرتر روزمره فراهم می شوند مورد نیاز می باشند؛ در چنین مواردی، بهتر است عليرغم وجود اشكالات، چند روز صبر كنيم تا اينكه جراحي نامناسب یا غیرضروری انجام دهیم.

مکش تومورها باسوزن ظریف ٔ رویکرد دیگری است که به وفور استفاده می شود. این روش مستلزم مکش سلولها از یک توده و به دنبال آن بررسی سیتولوژیک گسترش ٔ آن سلولها

میباشد. این اقدام با بیشترین شیوع در ضایعات قابل لمس مبتلاکننده پستان، تیروئید، گرههای لنفی و غدد بزاقی که به راحتی قابل لمس میباشند به کار گرفته میشود. روشهای نوین تصویربرداری این روش را قابل گسترش به ساختارهای عمیقتر از قبیل کبد، لوزالمعده و گرههای لنفی لگنی، ساخته است. این روش جراحی و خطرات ملازم با آن را از سر راه برمیدارد. این روش، هرچند مستلزم برخی دشواریها (از قبیل کوچکبودن اندازه نمونه و خطاهای نمونهبرداری) میباشد، اما اگر توسط افراد مجرب انجام شود میتواند فوقالعاده قابل اعتماد، سریع و سودمند باشد.

گسترههای سیتولوژیک (پاپانیکولائو)^۵ یکی دیگر از روشهای ردیابی سرطان میباشند. در گذشته این رویکرد به طور گستردهای برای کشف کارسینوم دهانه رحم، اغلب در مرحله درجا، به کار گرفته میشد، اما امروزه برای بررسی بسیاری دیگر از اشکال بدخیمی مشکوک، از قبیل کارسینوم آندومتر، کارسینوم برونکوژنیک، تومورهای مثانه و پروستات و کارسینومهای معدی؛ برای شناسایی سلولهای توموری در مایعات شکمی، جنبی، مفصلی و مغزی ـ نخاعی؛ و با شیوع کمتر، در سایر جنبی، مفصلی و مغزی ـ نخاعی؛ و با شیوع کمتر، در سایر اشکال بدخیمی مورد استفاده قرار میگیرد. سلولهای نئوپلاستیک نسبت به سایر سلولها همبستگی کمتری با یکدیگر داشته و از اینرو به درون مایعات یا ترشحات ریزش میکنند (شکل ۳۵–۶). این سلولهای ریختهشده از نظر وجود ویژگیهای آناپلازی که نشان دهنده خاستگاه آنها در سرطان میباشند، مورد بررسی قرار میگیرند. مهار رضایت بخش سرطان گردن رحم بهترین گواه بر ارزش روش سیتولوژیک

ایمونوهیستوشیمی ابزار کمکی بسیار سودمندی در کنار بافت شناسی معمولی است. تشخیص سیتوکراتین به وسیله آنـتیبادیهای تکدودمانی اخـتصاصی افـتراق کارسینوم تمایزنیافته را از لنفوم سلول بزرگ امکانپذیر میکند. به همین شکل، تشخیص آنـتیژن اخـتصاصی پـروستات (PSA) در رسـوبات مـتاستاتیک بـه وسیله روش ایـمونوهیستوشیمی، تشخیص قطعی یک تومور اولیه را در پروستات ممکن میسازد. شـناسایی ایـمونوسیتوشیمیایی گـیرندههای اسـتروژن در سرطانهای پستان، به تعیین پیش آگهی و هدایت مداخلات درمانی کمک میکند.

فلوسیتومتری در حال حاضر بهطور معمول در طبقهبندی

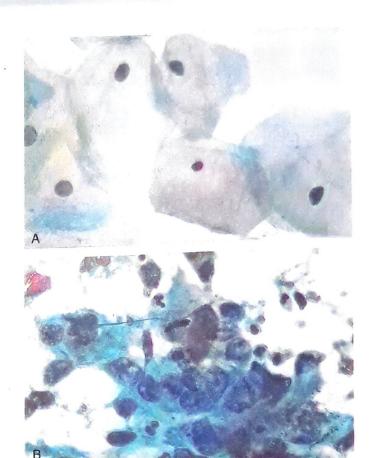
¹⁻ excision

²⁻ biopsy

³⁻ fine-needle aspiration

⁴⁻ smear

⁵⁻ papanicolaou



شعكل ۳۵-۶ (A) گسترش طبيعي پاپانيكولائو از دهانه رحم. سلولهای بزرگ و پهن با هسته های کوچک طبیعی هستند. (B) گسترش غیرطبیعی حاوی لایهای از سلولهای بدخیم دارای هستههای بزرگ و پررنگ. چندشکلی هسته وجود دارد. یکی از سلولها در حال تـقسیم میتوز است. چند نوتروفیل پراکنده با هسته های لبوله متراکم و اندازه سمار کو چکتر مشاهده می شوند.

لوسمیها و لنفومها به کار می رود. در این روش، آنتی بادیهای فلورسان علیه مولکولهای سطح سلول و آنتیژنهای تمایزیافته به کار گرفته می شوند تا فنوتیپ سلول های بدخیم شناسایی شود (فصل ۱۲).

نشانگرهای توموری

سنجشهای بیوشیمیایی برای آنزیمهای مرتبط با تومور، هورمونها و سایر نشانگرهای توموری موجود در خون را نمی توان روشهایی برای تشخیص سرطان دانست؛ با این حال، آنها به یافتن موارد بیماری کمک کرده و در برخی موارد در تعیین کاراًیی درمان مفید میباشند. کاربرد این سنجشها در بسیاری از اشكال اختصاصي بدخيمي كه در فصول ديگر مورد بحث قرار می گیرند مدنظر قرار خواهد گرفت، از این رو تنها ذکر مثال هایی اندک در اینجا کفایت میکند. یکی از نشانگرهای توموری که

بیشترین استفاده را در بالین دارند PSA است که برای غربالگری آدنوکارسینوم پروستات استفاده می شود. هنگامی که سطوح افزایش یافتهای از PSA درخون یافت می شوند می توان به کارسینوم پروستات مشکوک شد. به هر حال، غربالگری با PSA مشكلاتي دارد كه در استفاده از تقريباً هر نشانگر توموري وجود دارند. اگرچه سطح PSA اغلب در سرطانها افزایش می یابد، اما ممکن است در هیپرپلازی خوشخیم پروستات نیز افزایش یابد و از این رو بالارفتن PSA تشخیص یک سرطان زمینهای را مسجل نمی سازد (فصل ۱۸). به علاوه هیچیک از سطوح PSA با قطعیت وجود سرطان پروستات را تأیید نمیکنند. بنابراین، PSA از حساست و ویژگی اندکی برخوردار است و استفاده از آن به عنوان ابزاری برای غربالگری، مورد بحث و تردید است. با این حال، أزمون PSA براى شناسايي بيماري باقى مانده يا عود به دنبال درمان در سرطان پروستات، ارزش زیادی دارد. سایر نشانگرهای توموری نیز گاهی در بالین به کار میروند که شامل أنتى كارسينوامبريونيك (CEA) كه توسط كارسينوم كولون، لوزالمعده، معده و یستان ترشح می شود و نیز نشانگر ألفا فتویروتئین (AFP) است که توسط کارسینومهای سلول کبدی، بقایای کیسه زرده در گنادها و گاهی تراتوکارسینوم و کارسینوم سلول رویانی ترشح می گردد. متأسفانه این نشانگرها نیز همچون PSA در شرایط غیر بدخیمی متعدد دیگری نیز ترشح می گردند. بنابراین CEA و ألفا فتویروتئین فاقد ویژگی و حساسیت لازم به منظور تشخیص زودرس سرطان هستند. اما می توان از آنها پس از تأیید تشخیص بیماری، در پایش آن، استفاده کرد. با برداشت موفقیت امیز تومور، این نشانگرها در سرم ناپدید شده و ظهور مجدد آنها تقریباً همیشه نشان دهنده عود است. CEA در فصل ۱۵ و ألفا فتويروتئين در فيصل ۱۶ مورد بحث قرار گرفته است.

تشفيص مولكولي

تعداد فزایندهای از تکنیکهای مولکولی در حال حاضر برای تشخیص تومورها و پیشبینی رفتار اَنها مورد استفاده قرار مي گيرند.

• تشخیص بدخیمی. از آنجا که هر سلول B و T دارای نوآرایی منحصربهفردی از ژنهای گیرنده آنتیژن خود میباشد، ردیابی ژنهای گیرنده سلول T یا ایمونوگلوبولین براساس PCR (واکنش زنجیرهای پلیمراز)، امکان تمایز میان تکشیرهای تکدودمانی (نئوپلاستیک) و چنددودمانی (واکنشی) را فراهم می آورد. بسیاری از نئوپلاسمهای

سلولهای خونساز و برخی از تومورهای توپر، توسط ترانس لوکاسیونهای خاص تعریف می شوند، در نتیجه می توان با شناسایی این ترانس لوکاسیونها (جابهجایی) آنها را تشخیص داد. به عنوان مثال برای تشخیص جابهجاییهای خاص سارکوم یوئینگ و لوسمیها و لنفومهای مختلف می توان از هیبریداسیون درجایی فلوئورسانت (FISH) یا آنالیز PCR استفاده کرد (فصل ۷). فشناسایی جابهجایی BCR-ABL به وسیله PCR، می تواند تشخیص لوسمی میلوئید مزمن را تأیید کند (فصل ۱۲). و تشخیص لوسمی میلوئید مزمن را تأیید کند (فصل ۱۲). و نقطهای در آخر، برخی بدخیمیهای خونی، به وسیله جهشهای در آخر، برخی بدخیمیهای خونی، به وسیله جهشهای تشخیص نوعی نئوپلاسم میلوئید به نام پلیسیتمی ورا تشخیص نوعی نئوپلاسم میلوئید به نام پلیسیتمی ورا کمستازم شناسایی جهشهای خاص ۱۹۸۷ (ژنی که تیروزین که تیروزین

سیسآگهی و رفتار. برخی تغییرات ژنتیکی با پیشآگهی ضعیفی همراهاند و لذا آگاهی از این تغییرات به درمان مؤثر بیماری میانجامد. روشهای FISH و PCR و همچنین میتوان به منظور نشاندادن تقویت انکوژنهایی نظیر میتوان به منظور نشاندادن تقویت انکوژنهایی نظیر PER-2 و NMYC به کار برد. این انکوژنها، همان گونه که قبلاً شرح داده شد، اطلاعاتی را برای تعیین پیشآگهی سرطانهای پستان و نوروبلاستومها (به ترتیب) فراهم میآورند. توالی یابی ژنوم سرطانها در برخی از مراکز ایالات متحده روتین شده است. این امر سبب میشود که بتوان جهشهای نقطهای در ژنهای سرطان نظیر TP53 (که بیانگر پیش اگهی ضعیف در بسیاری سرطانها است) بیانگر پیش اگهی ضعیف در بسیاری سرطانها است) آزمایشهای ایجاد شود که پاسخ ایمنی میزبان به تومورها را بسنجد به عنوان مثال شمارش سلولهای T سیتوتوکسیک ارتشاح یافته، برای تعیین پروگنوز مفید است.

ارساع یافته، برای تعیین پروخور سیم است. تشخیص بقایای ناچیز بیماری. کاربرد نوظهور دیگری که از تکنیکهای مولکولی حاصل می شود، ردیابی بقایای ناچیز بیماری به دنبال درمان است. به عنوان مثال، ردیابی رونوشتهای BCR-ABL به وسیله PCR، معیاری را برای اندازه گیری میزان لوسمی باقیمانده در بیمارانی که به جهت لوسمی میلوئید مزمن تحت درمان قرار گرفتهاند، به دست میدهد. درک این امر که در تقریباً تمامی تومورهای پیشرفته هر دو نوع سلولهای توموری دست نخورده در گردش و محصولات مشتق از تومورها (نظیر DNA تومور) گردش و محصولات مشتق از تومورها (نظیر DNA تومور) دیده می شود، علاقه پژوهشگران را به دنبال کردن تومور از طریق تستهای خونی حساس بیشتر نموده است.

تشخیص استعداد ارثی ابتلا به سرطان. جهش رده ژنی

بسیاری از ژنهای سرکوبگر سرطان از جمله BCRA1 خطر ابتلا به برخی از سرطانها را بالا میبرد. بنابراین، شناسایی این آللهای جهش یافته به پزشک و بیمار این امکان را میدهد که پروتکل غربالگری تهاجمی و نیز جراحی پیشگیرانه را مد نظر خود قرار دهند. به علاوه چنین روشهایی به مشاوره ژنتیکی خویشاوندان در معرض خطر کمک میکند.

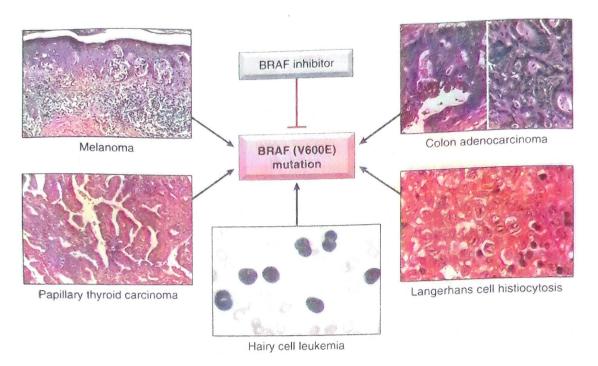
تصمیمگیری درمانی. درمانهایی که مستقیماً جهشهای اختصاصی را هدف قرار می دهند به صورت رو به رشدی در حال تکوین اند و همانطور که در ادامه بحث می شود، شـناسایی چـنین جـهشهایی در تـومورها مـی.توانـد پژوهشگران را در جهت تکوین درمانهای هدفدار هدایت کند. امروزه آشکار شده است که برخی جهشهای قابل هدفگیری می توانند از طبقه بندی های مور فولوژیک فراتر بروند. به عنوان مثال جانشینی والین با گلوتامات در آمینواسید ۶۰۰ (V600E) در سرین / ترئونین کیناز BRAF است؛ به یاد دارید که این کیناز در مسیر پیامرسانی رشد، در پایین دست RAS قرار دارد. ملانومهایی که جهش RAS BRAF دارند، به خوبی به مهارکنندههای BRAF پاسخ میدهند (در حالی که آنهایی که این جهش را ندارند اصلاً پاسخ نمیدهند). متعاقباً کشف شد که جهش V600E یکسانی در زیرگروهی از بسیاری سرطانها از جمله کارسینومهای کولون و غده تیروئید، لوسمیهای سلول مویی و بسیاری از هیستوسیتوزهای سلول لانگرهانس، دیده می شود (شکل ۳۶-۶). این تومورهای به لحاظ ریختشناسی گوناگون اند و منشأهای سلولی متمایز دارند اما وجه اشتراک آنها، ضایعات انکولوژیک در مسیر محرک رشد مشترک است.

تعيين طرح مولكولي تومورها: أينره تشفيهات سرطان

تا همین اواخر، بررسیهای مولکولی تومورها، شامل آنالیز ژنهای خاص بود. با این حال، در سالهای اخیر، تکنولوژیهایی ایجاد شده است که قادر به انقلاب در این زمینه است و میتوان به وسیله آن این اقدامات را انجام داد: به سرعت تمام ژنوم را توالییابی کرد؛ تغییرات اپیژنتیک را در سراسر ژنوم برآورده میکند (اپیژنوم)؛ RNAهای بیان شده در یک جمعیت سلولی را اندازه گیری کرد (ترانس کریپتوم)؛ بسیاری پروتئینها را به صورت هم زمان اندازه گیری کرد (پروتئوم)؛ و یک برآورد از تمام متابولیتهای سلول داشت (متابولوم). بنابراین تشخیص، مدیریت و مطالعه سرطان وارد عصر شگفتی شده است.

رایج ترین شیوهٔ آنالیز بیان RNA، در آزمایشگاههای

نئويلازي

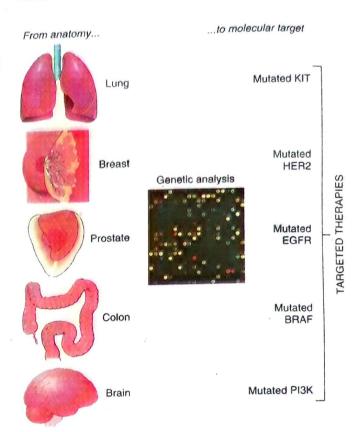


شیکل ۳۶–۶ انواع مختلفی از تومورهاکه جهش مشترکی به نام BRAF (V600E) دارند، کاندید درمان با داروی PLX4032 هستند.

تحقیقاتی، شیوههایی است که اساس آنها ریزآرایههای DNA(microarrays) است. اما شیوههای جدیدتر، که مشتمل به توالی یابی RNA هستند، در حال رایج شدن هستند. در این شیوههای جدید بیان RNA، همهجانبهتر و کمی تر، مورد سنجش قرار می گیرد. با این حال، کار کردن با RNA سخت تر از DNA است، چرا که بیشتر از DNA مستعد تجزیه شدن است. به علاوه، از أنجابي كه توالي يابي DNA أسان تر از RNA است، این امکان فراهم شده است که شیوههای جدیدی که برپایهٔ توالی یابی گستردهٔ موازی بنا نهاده شدهاند (به نام NextGen نیز شناخته می شوند)، یا به عرصه بگذارند. این شیوههای جدید (NextGen) را می توان بر روی هر نمونهٔ بافتی انجام داد (فصل ۷). در طی دههٔ گذشته، شیوههای توالی یابی DNA، به طرز نفس گیری، پیشرفته تر و سریع تر شدهاند و در عین حال به طور روزافزونی، کمهزینهتر میشوند. اولین توالییابی واقعاً کامل ژنـوم انسـان، در سـال ۲۰۰۳ منتشر شـد و ۱۲ سـال کـار و ۲,۷۰۰,۰۰۰,۰۰۰ دلار هزینه برد!. هزینه توالییابی کـل ژنـوم انسان، امروزه به ۵۰۰۰ دلار نیز کاهش یافته است. در حال حاضر با استفاده از توالی یابی NextGen، می توان فرآیند توالی یابی تمام _ ژنوم تومورها را (که فرآیندی بسیار پیچیده و دشوار است) در چند هفته انجام داد.

این پیشرفت تنها، سبب شده است که بتوان تفاوتهای ژنومی سرطانهای مختلف انسان را توالی یابی و دستهبندی کرد؛ کاری که در حال حاضر انستیتوی ملی سرطان، با نام اطلس

ژنوم سرطان (TCGA) انجام مي دهد. مهمترين تأثير توالي يابي ژنومی سرطانها را می توان در عرصهٔ تحقیقات مشاهده کرد، شناسایی جهش های جدید سرطان های مختلف؛ توصیف تمام تجهیزات ژنتیکی ضایعات هر سرطان؛ و درک بیشتر ناهمگونی ژنتیکی موجود در هر سرطان، از منطقهای به منطقهٔ دیگر. زمانی که می توان از توالی یابی تمام ـ ژنوم در درمان بیماری ها استفاده کرد، تمام تلاشها بر این امر متمرکز شدهاند که بتوانند با شیوههایی، در زمان کم و با هزینهٔ معقول، ضایعات ژنتیکی ای که قابل هدف گیری با درمان است را در سرطانهای مختلف پیدا كنند. اين رويكرد، خصوصاً درمورد سرطانهايي همچون کارسینوم ریه کاربرد دارد، چرا که تنوع ژنتیکی دارند و برای انجام درمان هدفمند، شخصی سازی درمان موردنیاز است (شکل ۶-۳۷). بنابراین، خواست فعلی این است که شیوههایی خلق کنند که بتوان با استفاده از آنها، چند صد اگزون از ژنهای کلیدی را به صورت همزمان و با عمق و دقت مناسب توالی بایی کرد تا بتوان جهشهایی که در کمتر از ۵٪ سلولهای توموری هستند را نیز شناسایی کرد. روش دیگری که به بالین هم راه پیدا کرده است، استفاده از آرایههای DNA برای شناسایی تغییر تعداد کپیهای DNA (نظیر تشدید یا حذف)، می باشد. در این آرایهها، می توان با پروبها، تمام ژنوم را بررسی کرد و تمام تغییرات موجود در تعداد کپیها (حتی کوچکترین) را شناسایی کرد؛ روشی که به عنوان مکمل توالی یابی DNA می تواند عمل کند. روش حیرتآور دیگری که در حال راه پیدا کردن به بالین است این



شمکل ۳۷-۶ از آنالیزهای ژنتیکی سرطان برای تشخیص جهشها استفاده می شود تا این جهش را مورد هدف درمانی قرار دهند.

است که می توان وضعیت اپی ژنومی تومور را ارزیابی کرد، تا بتوانیم میزان پاسخدهی به داروها را پیش بینی کنیم.

هیجان ناشی از ایجاد این شیوههای جدید آنالیز مولکولی کامل تومورها، سبب شده است که برخی دانشمندان، اذعان کنند که پایان هیستویاتولوژی نزدیک است. اگرچه، بررسی ه پستوپاتولوژیک تومورها، اطلاعات مهمی را در خصوص ویژگیهایی همچون آنایلازی، تهاجم و هتروژن بودن تومور به ما مىدهد، كه اين اطلاعات را نمى توان از توالى يابى DNA به دست آورد. هنوز هم بهترین راه برآورد تومور، هیستویاتولوژی به همراه تستهای درجای بیومارکر، بر روی برشهای بافتی است؛ این راه برآورد خوبی از درهمکنشهای استرومایی، نظیر رگزایی و پاسخهای ایمنی میزبان به ما می دهد. و به خاطر داریم که بررسی پاسخهای ایمنی میزبان، نقش مهمی در هدایت مداخلات درمانیای دارد که اساس آنها مقابله با فرار ایمنی تومور است. بنابراین قرار نیست که هیستوپاتولوژی منسوخ شود، بلکه در آینده ترکیبی از تکنیکهای مولکولی و ریختشناختی، برای تشخیص و تعیین پروگنوز دقیق سرطانها، مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

خلاصه

تشخيص آزمايشگاهي سرطان

- روشهای نمونهبرداری متعددی برای تشخیص تومورها وجود دارد که برداشت به کمک جراحی، نمونهبرداری، مکش با سوزن ظریف و نمونههای سلولی از این جملهاند.
- ایـمونوهیستوشیمی و فـلوسیتومتری بـه تشخیص و طبقهبندی تومورها کـمک میکنند چـرا کـه الگـوهای واضح بیانهای متفاوت پروتثینی دارد.
- بروتئینهایی از PSA که توسط تومورها (نظیر PSA) در سرم آزاد میشوند برای غربالگری جمعیت در معرض خطر سرطان و پایش عود به دنبال درمان به کار میروند.
- تحلیلهای مولکولی به منظور تشخیص، پیش آگهی، تشخیص توانایی ناچیز بیماری و تشخیص استعداد ارثی ابتدا به سرطان به کار می روند.
- تعیین طرح مولکولی تومورها به کمک آرایههای cDNA و تعیین توالی cDNA میزان بیان قطعات بزرگ ژنوم را مشخص میکند و تمامی جهشهای ژنوم تومور را طبقهبندی میکند. این فرآیند در طبقهبندی مولکولی تومورهایی که از سایر جهات مشابهند یا تومورهایی که منشأ بافتی مجزایی دارند ولی جهش مشترکی در آنها دیده میشود مفید است و در درمان و تعیین پیش آگهی کاربرد دارد.
- سنجشهای سلولهای تومور در حال گردش و DNA ریخته شده به داخل خون، مدفوع، خلط و ادرار در حال ساخته شدن است.

مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

Artandi SE, DePinho RA: Telomeres and telomerase in cancer, Carcinogenesis 31:9-18, 2010. [A review discussing the importance of telomeres and telomerase.]

Bai L, Wang S: Targeting apoptosis pathways for new cancer therapeutics, Annual Rev Med 65:139-153, 2014. [A review of apoptosis pathways and therapeutic strategies to activate them in cancer cells.]

Burkhart DL, Sage J: Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene, Nat Rev Cancer 8:671-682, 2008. [A review of Rh function.]

Cilloni D, Saglio G: Molecular pathways: BCR-ABL, Clin Cancer Res 18:930-937, 2012. [A discussion of the functional consequences and clinicul significance of aberrant tyrosine kinase activity in chronic myeloid leukemia mediated by the constitutive enzyme activity of BCR-ABL.]

- Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK: Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet?, Science 339:286-291, 2013. [A discussion of clinical and experimental studies describing protumorigenic roles for immune cells that elicit cancer-associated inflammation.]
- Hanahan D, Coussens L: Accessories to the crime: functions of cell recruited to the tumor microenvironment, Cancer Cell 20:309-322, 2012. JA review discussing the role of stroma in cancer.]
- Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer (2011): the next generation, Cell 144:646-674, 2011. [A reexamination of the hallmarks of cancer.]
- Joerger AC, Fersht AR: The p53 pathway: Origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches, Annu Rev Biochem 85:375-404, 2016. [A wide-ranging discussion of p53 functions and dysfunction in cancer, with an eye towards development of new cancer therapies.]
- Lord C, Ashworth A: BRCAness revisited, Nat Rev Cancer 16:110-120, 2016. [A discussion of how BRCAs function as tumor suppressors and how this informs therapy for tumors with evidence of BRCA dysfunction.]
- Manning AL, Dyson NJ: RB: mitotic implications of a tumour suppressor, Nat Rev Cancer 12:220–226, 2012. [In addition to the well-established roles of RB in control of cell cycle progression and proliferation, this review describes other emerging tumor suppressive functions, such as mainlenance of genomic stability.]
- Martinez P, Blasco MA: Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins, Nat Rev Cancer 11:161-176, 2011. [A review discussing the role of telomeric proteins in immortalization of cancer cells and other emerging non-telomeric functions that may also contribute to oncogenesis.]
- Massagué J, Obenauf AC: Metastatic colonization by circulating

- tumour cells, Nature 529:298-306, 2016. [A discussion of concepts to explain metastasis.]
- Munoz-Espin I), Serrano M: Cellular senescence: from physiology to pathology, Nat Rev Mol Cell Biol 15:482–496, 2014. [A discussion of the mechanisms of senescence and their potential therapeutic relevance.]
- Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, et al: EMT: 2016, Cell 166:21-45, 2016. [A far-ranging discussion of the causes and consequences of epithelial-mesenchymal transition in cancer.]
- Pickup M, Novitskly S, Moses HL: The roles of TGF-β in the tumor microenvironment, Nat Rev Cancer 13:788–799, 2013. [A review discussing the lumor-promoting effects of TGF-β.]
- Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, et al: MYC, metabolism, and cancer, Cancer Discoo 5:1024-1039, 2015. [A review of the connections between MYC and cancer cell metabolism.]
- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA: The cancer genome, Nature 458:719-724, 2009. [An excellent summary of next-generation sequencing technologies and their application to cancer.]
- van Roy F: Beyond F-cadherin: roles of other cadherin superfamily members in cancer, Nut Rev Cancer 14:121-134, 2014. [A review discussing the role of members of the cadherin family in cancer.]
- Ward PS, Thompson C: Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate, Cancer Cell 21:297–308, 2012. [An account of the molecular pathways of reprogramming of energy metabolism in cancer and the emergence of "oncomelabolites."]
- Welti J, Loges S, Dimmeler S, et al: Recent molecular discoveries in angiogenesis and anti-angiogenesis therapies in cancer, J Clin Invest 123:3190–3200, 2013. [A discussion of angiogenic mechanisms and successes and challenges of unti-angiogenic therapy in cancer.]
- White E: The role of autophagy in cancer, J Clin Invest 125:42–46, 2016. [A discussion of the diverse possible contributions of autophagy to cancer.]



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

كأنال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های

1

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان

رئوس مطالب فصل

بیماریهای ژنتیکی، ۳۴۵

مــاهیت اخــتلالات ژنـتیکی مـنجر بـه بیماریهای انسانی، ۳٤۵

جهش در ژنهای کدکننده پروتئین، ۳۴۵ تغییرات غیرجهشی در ژنهای کدکننده پروتئین، ۳۴۹

اختلالات مندلی: بیماریهای ایجاد شده توسط نقایص تکژنی، ۳٤۷ الگوهای انتقال اختلالات

تک ژنی، ۲۴۳

بیماریهای ایجاد شده توسط جهشهایی در ژنهـای کـدکننده پـروتئینهای ساختاری، ۳۵۰

بیماریهایی که تـوسط جـهشهایی در ژنهای کدکننده پروتئینهای گیرنده و یا کانالها ایجاد میشوند، ۳۵۲

بیماریهای ایجاد شده توسط جهشهایی در ژنهای کدکننده پروتئینهای آنزیمی، ۳۲۰

بیماریهای ایجاد شده توسط جهشهایی در ژنهسای کدکننده پروتئینهای تنظیمکننده رشد سلولی، ۳۷۰

اختلالات پیچیده چندژنی، ۳۷۰ اختلالات سیتوژنتیک، ۳۷۱ ناهنجاریهای عددی، ۳۷۱ ناهنجاریهای ساختاری، ۳۷۲ ویــــژگیهای عـــمومی اخـــتلالات کروموزومی، ۳۷۴

اخــــتلالات ســـیتوژنتیکی درگــیرکنندهٔ اتوزومها، ۳۷۴

اخـــتلالات ســیتوژنتیکی درگــیرکنندهٔ کروموزومهای جنسی، ۳۷۷

اختلالات ت*ک*ژنی با الگوهای غیر معمول توا*ر*ث، ۳۸۰

جهشهای تکرار سهتایی، ۳۸۰ بیماریهای ایجادشده توسط جهشهایی در ژنهای میتوکندریایی، ۳۸۳ بیماریهای ایجاد شده توسط تغییر در مناطق نقش پذیر: سندرمهای پرادر -ویلی و آنجلمن، ۳۸۳ بیماریهای کودکان، ۳۸۸ ناهنجاریهای مادرزادی، ۳۸۸ سبشناسی، ۳۸۸

عفونتهای حول و حوش تولد، ۳۹۱

پیشرسی و کندی رشد درون رحمی، ۳۹۱ سندرم زجر تنفسی نوزادان، ۳۹۲ انتروکولیت نکروزدهنده، ۳۹۵ سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار، ۳۹۶ هیدروپس جنینی، ۳۹۷ هیدروپس ایمنی، ۸۹۳ هیدروپس غیرایمنی، ۹۹۳ تــومورها و ضـايعات تــومورمانند شیرخوارگی و کودکی، ٤٠٢ تومورهای خوشخیم، ۲،۲ تومورهای بدخیم، ۴،۳ تشخيص مولكولي اختلالات مندلي و پیچیده، ۲۱۱ موارد لزوم آنالیز ژنتیکی، ۴۱۱ تشخيص مولكولى اختلالات تعداد

رونوشت، ۴۱۲ شناسایی مستقیم جهشِهای *DNA* با آنالیز ۴۱۴، ^۱*PCR*

آنـالیز پـیوستگی و مـطالعات هـمکارانـه تمامیت ژنوم، ۴۱۶

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

بیماریهای ژنتیکی و بیماریهای کودکان فصل ۷

بیماریهای ژنتیکی

کاملشدن طرح تعیین ژنوم انسان رویداد بسیار مهمی در مطالعه بیماریهای انسانی به شمار میرود. اکنون میدانیم که انسان فقط حدود ۲۵٬۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین دارد که بسیار کمتر از عدد ۱۰۰,۰۰۰ ژن است که قبلاً تخمین زده مے شد و تعداد ژنهای آن تقریباً برابر نیمی از ژنهای گیاه برنج (Oryza sativa) است. روشن شدن جزئيات "ساختار ژنـتيكي" انسان، ما را به یافتن راهحل معماهای بیماریهای ژنتیکی و نیز اکتسابی انسان امیدوار کرده است. فن آوریهای قدرتمند جدید هماکنون امکان استفاده از ردیفهای ژنی انسان را برای تجزیه و تحلیل بیماریهای انسان فراهم کردهاند. فناوریهای "نسل جديد" "تعيين توالي ژني با توان عملياتي بالا" مي توانند هـمان اعمال را در چند روز و با هزینهای کمتر از ۱٬۰۰۰ دلار انجام دهند. سرعت و هزینه کاهش یافته در تعیین توالی DNA کاربرد "پزشکی فردی" (که با نام "پزشکی دقت" نیز خوانده می شود) را در درمان سرطان و دیگر بیماریهایی که مؤلفه ژنتیکی دارند به طور روزافزون تسهیل می کند.

از أنجابي كه چندين اختلال مربوط به كودكان خاستگاه ژنتیکی دارند، ما در این فصل بیماریهای تکاملی مربوط به کودکان را همراه با بیماریهای ژنتیکی مورد بحث قرار خواهیم داد. با این حال، باید این موضوع را مدنظر داشته باشیم که همه اختلالات ژنتیکی خود را در شیرخوارگی و کودکی نشان نمی دهند، و برعکس، بسیاری از بیماری های کودکان خاستگاه ژنتیکی ندارند. بیماریهای ناشی از نارسی دستگاههای عضوی به این مقوله تعلق دارند. در این زمینه توضیح سه اصطلاح که به طور رایج مورد استفاده قرار می گیرند سودمند می باشد: ارثی، خانوادگی، و مادرزادی. اختلالات ارثی، طبق تعریف، از والدین شخص کسب شده، از نسلی به نسل دیگر در سلولهای جنسی (gametes) منتقل گشته، و بنابراین خانو ادگی می باشند. اصطلاح مادرزادی صرفاً به معنای "موجود در بدو تولد" است. باید خاطرنشان ساخت که برخی بیماریهای مادرزادی ژنتیکی نیستند (مشلاً، سیفلیس مادرزادی). از سوی دیگر، همه بیماریهای ژنتیکی مادرزادی نیستند؛ مثلاً، بیماری هانتینگتون ٔ تنها پس از دهه سوم یا چهارم عمر شروع به تظاهر مي نمايد.

ماهیت اختلالات ژنتیکی منجر به بیماریهای انسانی

اختلالات ژنتیکی متعددی وجود دارد که با تأثیر بر ساختار و عملکرد پروتئینها هومئوستاز سلولی را مختل میکنند و منجر به بیماری می شوند.

جهش در ژنهای کدکننده پروتئین

همانگونه که به خوبی میدانیم، اصطلاح جهش به تغییرات دائمی در DNA اطلاق میشود. آنهایی که سلولهای زایا را مبتلا میکنند، به فرزندان منتقل شده و ممکن است باعث بیماریهای ارثی شوند. جهشهای ایجاد شده در سلولهای پیکرهای به فرزندان منتقل نمیشوند اما در ایجاد سرطانها و برخی ناهنجاریهای مادرزادی حائز اهمیت هستند.

در سراسر این متن، جزئیات جهشهای اختصاصی و اثرات آنها به همراه اختلالات مربوطه موردبحث قرار میگیرند. در اینجا ما تنها برخی نمونههای شایع جهشهای ژنی و اثرات آنها را ذکر خواهیم کرد.

• جهشهای نقطه ای از جایگزینی یک باز نوکلئوتیدی واحد توسط یک باز متفاوت ناشی میگردند، که این امر منجر به جایگزینی یک اسید آمینه توسط یک اسید آمینه دیگر در فرآورده پروتئینی میشود. جهشی که در زنجیره بتاگلوبین هـموگلوبین اتـفاق مـیافتد و باعث کـمخونی سلول داسی شکل می شود، نمونه ای است عـالی از یک جهش نقطه ای که معنی رمز ژنتیکی را تغییر می دهد. این قبیل جهشها را گاهی جهشهای دگرمعنی مینامند. برعکس، برخی جهشهای نقطه ای ممکن است یک کدون آسید آمینه را به یک کدون خاتمه دهنده زنجیر، یا کدون توقف، تغییر دهند. این قبیل جهشهای «بـیمعنی» ترجمه را دچار وقفه میکنند، و در پدیده ای که "تخریب به واسطه جهش بی معنی "نامیده می شود، RNAها به سرعت از بین می روند؛ به طوری که پروتئین یا به کل ساخته نمی شود و یا به مقدار کمی تولید می شود.

۱- برنج آسیایی گوندای از گیاهان است که کوچکترین ژنوم را در میان غلات دارد.

²⁻ Huntington's disease

³⁻ missense

⁴⁻ codon

- جهشهای تغییر قالب اهنگامی رخ میدهند که درج یا حذف یک یا دو جفت بازی قالب خواندن رشته DNA را تغییر میدهد.
- جهشهای تکرار سه نوکلئوتیدی به مقوله خاصی تعلق دارند زیرا مشخصه این جهشها تقویت یک توالی متشکل از سه نوکلئوتید است. هرچند توالی نوکلئوتیدی خاصی که دستخوش تقویت میگردد در اختلالات مختلف متفاوت است، اما همه توالیهای درگیر در نوکلئوتیدهای گوانین (G) و سیتوزین (C) مشترک می باشند. مثلاً، در سندرم X شكننده، كه نمونه اصلى اين مقوله از اختلالات است، ۲۰۰۰-۴۰۰۰ تکرار پشت سرهم از توالی CGG در درون ژنی موسوم به FMR1 وجود دارند. در جمعیتهای طبیعی تعداد تکرارها اندک و به طور میانگین ۲۹ عدد است. گمان میرود که بسط این توالیهای سه نوکلئوتیدی مانع بـروز طبیعی ژن FMR1 شده و بدین ترتیب باعث عقبماندگی ذهنی میگردد. یک ویژگی متمایزکننده دیگر جهشهای تکرار سەنوکلئوتىدى أن است کە پويا ھستند (يعنى، ميزان تقویت در طی گامتزایی افزایش مییابد). این ویژگیها، که بعداً در همین فصل با تفصیل بیشتر مورد بحث قرار می گیرند، طرح توارث و تظاهرات فنوتیپی بیماری های ایجاد شده توسط این رده از جهشها را تحت تأثیر قرار مىدھند.

تغییرات غیرجهشی در ژنهای کدکننده پروتئین

علاوه بر تغییرات توالی DNA، ژنهای کدکننده می توانند دستخوش دگرگونگیهای ساختاری مانند تغییرات تعداد رونوشت (حذف و یا تقویت می و یا جابهجایی شوند که این مسئله منجر به تولید فرآوردههایی نامربوط و یا ناکارآیی پروتئین می شود. مانند جهشها، دگرگونگیهای ساختاری نیز می توانند یا در رده سلولهای زایا اتفاق بیفتند و یا در بافتهای سوماتیک ایجاد شوند. در بسیاری موارد تغییرات بیماریزا در رده سلولهای زایا می تواند به جای یک ژن منفرد قسمت به هم پیوستهای از یک کروموزوم را درگیر کند، مثل سندرم ریزحذف^۵ بازوی بلند کروموزوم ۲۲ که جلوتر مورد بحث قرار خواهد گرفت. در حال حاضر، با توجه با فراهمی گسترده فناوری آرایه ^۶ با تفکیک پذیری بسیار بالا برای ارزیابی کل ژنوم از نظر دگرگونگی تعداد رونوشت، تغییرات ساختاری بیماریزا در اختلالات شایع مثل اوتيسم كشف شده است. بدخيميها اغلب شامل تغييرات ساختاری اکتسابی مربوط به سلولهای سوماتیک شامل تقویت، حذف و جابجایی هستند. کروموزوم فیلادلفیا [جابجایی (9;22)

بین ژنهای BCR و ABL در لوسمی میلوژنی مزمن (فصل ۱۲)] یک مثال کلاسیک است.

تغییرات در RNAهای غیر کرکننده

شایان ذکر است که تا همین اواخر تمرکز اصلی "جستجوی ژنی کشف ژنهایی بود که پروتئینها را کد میکردند، اما مطالعات اخیر نشان میدهند که تعداد بسیار زیادی از ژنها پروتئینها را کد نمیکنند. فرآوردههای کد نشده این ژنها که RNAهای غیر کدکننده (ncRNA) نامیده میشود، نقش تنظیمی مهمی را ایفا میکنند. هرچند چندین خانواده مجزای ncRNA وجود دارد، ما در فصل ۱، دو مورد را توضیح خواهیم داد: مولکولهای RNAهای کوچک که ریزRNA (miRNA) نامیده میشوند و RNAهای دراز غیرکدکننده (LncRNAs).

با این مرور مختصر بر ماهیت جهشها، اکنون می توانیم توجه خود را به سه دسته اصلی اختلالات ژنتیکی معطوف نماییم.

- اختلالات مندلی ناشی از جهش در زنهای منفرد. این ناهنجاریهای ژنتیکی نفوذ بالایی دارند؛ به این معنی که اکثر افرادی که ناهنجاری را به ارث میبرند، اثرات فنوتیپی آن را نشان میدهند. این بیماریها ارثی و خانوادگی هستند. بسیاری از بیماریهای نادر مانند بیماریهای ذخیرهای و خطاهای مادرزادی متابولیسم در این دسته قرار دارند.
- اختلالات پیچیده که چند ژن و اثرات محیطی را در بر دارند. این اختلالات گاهی بیماریهای چند عاملی نامیده می شوند. بعضی از بیماریهای شایع انسان شامل هیپرتانسیون، دیابت، و بیماریهای آلرژیک و خودایمنی در این گروه قرار دارند.
- بیماری هایی که در اثر ناهنجاری های کروموزومی (مانند تغییر در تعداد یا ساختار کروموزومها) به وجود می آیند. بعضی ناهنجاری های نادر تکاملی در این دسته قرار می گیرند.
- سایر بیماریهای ژنتیکی دربرگیرنده جهش ژنهای واحد میباشند، اما از قواعد توارث ساده مندلی پیروی نمیکنند. این اختلالات تکژنی با توارث غیرکلاسیک شامل آنهایی که از جهشهای تکرار سهتایی ناشی میشوند، آنهایی که از جهشهای ایجاد شده در DNA میتوکندریایی حاصل میشوند، و آنهایی که در آنها انتقال تحت تأثیر یک پدیده

¹⁻ frameshift mutations

³⁻ amplification

⁵⁻ microdeletion

⁷⁻ gene hunting

²⁻ variation

⁴⁻ translocation

⁶⁻ array technology

⁸⁻ micro RNAs

جدول ۱-۷ میزان شیوع اختلالات مندلی منتخب در میان شد خواران زنده به دنیا آمده

ل ۱۳۳۰ میران سیوع احتلالات مندلی منتخب در میان شیرخواران زنده به دنیا آمده		
ميزان تخميني شيوع	اغتلال	
The state of the s	اتوزومى غالب	
۱ در ۵۰۰	هیپرکلسترولمی خانوادگی	
۱ در ۱٫۰۰۰	بیماری پلیکیستیک کلیه	
۱ در ۵٬۰۰۰ (اروپای شمالی)	اسفروسيتوز ارثى	
۱ در ۵,۰۰۰	سندرم مارفان	
۱ در ۱۰۰۰۰	بیماری هانتینگتون	
	ا توزومی مغلوب	
۱ در ۵۰۰ (سیاه پوستان ایالات متحده*)	کم خونی سلول داسی شکل	
۱ در ۳٫۲۰۰ (قفقازی تبارها)	فيبروز كيستيك	
۱ در ۳٬۵۰۰ (یهودیان اشکنازی ایالات متحده، کاناداییهای فرانسوی)	بیماری تی ـ ساکس	
۱ در ۱۰٬۰۰۰	فنیل کتو نوری	
۱ در ۲۵٫۰۰۰	موکو پلی سا کاریدوزها (همه انواع)	
۱ در ۵۰٬۰۰۰	بیماریهای ذخیره گلیکوژن (همه انواع)	
۱ در ۶۰٬۰۰۰	گالاکتوزمی	
	وابسته به (x)	
۱ در ۳٬۵۰۰ (افراد مذکر ایالات متحده)	دیستروفی ماهیچها <i>ی</i> دوشن	
۱ در ۵٬۰۰۰ (افراد مذکر ایالات متحده)	هموفيلي	
ىىت.	* شیوع صفت سلول داسی در آمریکاییهای سیاهپوست ۱ در هر ۱۲ نفر ار	

اپی ژنتیک موسوم به نقش پذیری ژنومی قرار می گیرد، می باشند. هر یک از این چهار مقوله را جداگانه مورد بحث قرار خواهیم داد.

اختلالات مندلی: بیماریهای ایجاد شده توسط نقایص تکژنی

نقائص تک ژنی (جهشها) از طرحهای توارثی معروف مندلی پیروی می کنند. بدین ترتیب، بیماریهایی که آنها ایجاد می کنند اغلب اختلالات مندلی نامیده می شوند (جدولهای V-V و اغلب اختلالات مندلی نامیده می شوند (جدولهای V-V). هرچند وجود هر یک از آنها به طور جداگانه نادر است، روی همرفته مسئول حدوداً V از کل موارد پذیرش بزرگسالان در بیمارستان و حدوداً V-V از کل موارد پذیرش کودکان در بیمارستان می باشند. در ذیل، فهرستی از اصول و احتیاطات مربوط به اختلالات مندلی ذکر شده است.

جهشهای درگیرکننده ژنهای واحد از یکی از سه طرح
 توارث پیروی میکنند: اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، یا
 وابسته به X.

[•] یک جهش تک ژنی ممکن است منجر به اثرات فنوتیپی بسیاری شود (پلوتروپی^۳)، و برعکس، جهشهای ایجادشده در چندین جایگاه ژنتیکی ممکن است صفت واحدی را ایجاد نمایند (ناهمگنی ژنتیکی^۴). مثلاً، سندرم مارفان، که از یک نقص اساسی در بافت همبند ناشی می شود، با اثرات گستردهای که استخوان بندی، چشم و دستگاه قلبی ـ عروقی را درگیر می کنند، مرتبط می باشد که همه آنها ریشه در یک جهش ایجاد شده در فیبریلین (یکی از اجزاء بافتهای همبند) دارند. از سوی دیگر، رتینیت پیگمنتوزا، یک علت ارثی پیگمانتاسیون نابهنجار شبکیه و اختلال دید ناشی از آن، می تواند توسط چندین نوع جهش مختلف ایجاد شود. شناخت ناهمگنی ژنتیکی نه تنها در مشاوره ژنتیکی حائز اهمیت می باشد، بلکه همچنین درک بیماریزایی اختلالات شایعی از قبیل دیابت قندی را تسهیل می نماید (فصل ۲۰).

¹⁻ epigenetic: (مترجم) بنظيم بروز فعاليت زني بدون تغيير ساختار ژنتيكي

²⁻ genomic imprihting

³⁻ pleiotropy

⁴⁻ genetic heterogeity

جدول ۲-۷ اساس بیوشیمیایی و الگوی توارث در میان اختلالات مندلی منتخب

بیماری	پروتئین غیرطبیعی	نوع پروتئين / عملكرد
توارث اتوزومي غالب	B / 1 0 //	
هيپركلسترولمي فاميلي	گیرنده لیپوپروتئین کم چگالی	گیرنده حامل
سندرم مارفان	فيبريلين	حمایت ساختاری: ماده زمینهای خارج سلولی
سندرم اهلرز _دانلوس*	كلاژن	حمایت ساختاری: ماده زمینهای خارج سلولی
اسفروسيتوز ارثى	اسیکترین، انکیرین یا پروتئین ۴.۱	حمایت ساختاری: غشاء گلبولهای قرمز
نوروفیروماتوز تیپ I	نوروفیبرومین I (NF-1)	تنظيم رشد
بيمارى پلىكىستىك كليە بالغين	پلىسىستىن (PKD-1)	ارتباط متقابل سلول ـ سلول و سلول ـ ماده زمينهاى
توارث اتوزومي مغلوب		the state of the s
فيبروز كيستيك	تنظيم كننده خلال غشايي فيبروز كيستيك	کانال یونی
فنیلکتونوری	هيدروكسيلاز فنيل آلانين	أنزيم
بیماری تی ـ ساکس	هگزوز اَمینیداز	آنزیم
نقص ایمنی شدید مختلط	آدنوزين داميناز	أنزيم
pprox etaتالاسمى $lpha$ و	هموگلوبين	انتقال اكسيژن
کمخونی سلول داسی**	هموگلوبین	انتقال اكسيژن
توارث وابسته به X مغلوب		
هموفیلی A	فاكتور ٨	انعقاد
دیستروفی عضلانی دوشن / بکر	ديستروفين	حمایت ساختاری؛ دیواره سلولی
سندرم X شکننده	FMRP	ترجمه RNA

* بعضى از واریانهای سندرم اهلرز _دانلوس یک الگوی توارث اتوزوم مغلوب دارند.

- در حال حاضر از این موضوع آگاهی فزایندهای داریم که تظاهرات فنوتیپی جهشهای اثر گذار بر یک ژن شناخته شده، تحت تأثیر لوکوسهای ژنتیکی دیگری قرار دارند که ژنهای تغییردهنده نامیده میشوند. همانطور که بعداً در مبحث فیبروز کیستیک بحث خواهد شد، این لوکوسهای تغییردهنده می توانند بر شدت یا وسعت بیماری تأثیرگذار باشند.
- استفاده از غربالگری ژنتیکی پرهناتال از بیشفعال در جمعیتهای با خطر بالا (مانند افراد با نژاد یهودی اشکنازی) بروز اختلالات ژنتیکی خاصی مانند بیماری تای ـ ساکس (جدول ۱-۷) را بهطرز قابل توجهی کاهش دادهاند.

الكوهاى انتقال اختلالات تكرثني

الفتلالات وراثت اتوزومي غالب

اختلالات اتوزومی غالب در حالت هتروزیگوت تظاهر مییابند، از اینرو در یک مورد شاخص معمولاً حداقل یکی از والدین مبتلا

- میباشد؛ هم مردان و هم زنان مبتلا شده و هر دو می توانند بیماری را انتقال دهند. هنگامی که یک شخص مبتلا با یک شخص غیرمبتلا ازدواج میکند، احتمال داشتن بیماری در هر فرزند یک به دو است. ویژگیهای زیر نیز مربوط به بیماریهای اتوزومی غالب هستند:
- در هر اختلال اتوزومی غالب، برخی از بیماران و الدین مبتلا ندارند. این قبیل بیماران اختلال خود را مرهون جهشهای جدیدی هستند که یا تخم و یا اسپرمی را که این بیماران از آنها حاصل شدهاند، درگیر کردهاند. برادران و خواهران آنها نه مبتلا میباشند و نه خطر بروز آن بیماری در آنها افزایش می یابد.
- ویژگیهای بالینی می تو انند از طریق کاهش نفوذ و تجلی پذیری متغیر تعدیل شوند. برخی افراد ژن جهش یافته را به ارث می برند اما از نظر فنوتیپی طبیعی هستند. به این نحوه بیان

^{**} اگرچه علائم تمام عیار نیازمندموتاسیون در هر دو آلل میباشند، هتروزیگوتها در تالاسمی و کمخونی سلول داسی می توانند بیماری بالینی خفیف داشته باشند، بنابراین، این اختلالات گاهی در دسته "اتوزوم هم ـ غالبی" دستهبندی میشوند.

نفوذ کاهش یافته اطلاق می شود. عواملی که بر نفوذ مؤثرند به روشنی درک نشده اند. برخلاف نفوذ، اگر صفتی در همه افراد برخوردار از ژن جهشیافته دیده شود اما در میان افراد به گونه ای متفاوت تجلی یابد، پدیده تجلی پذیری متغیر نامیده می شود. مثلاً، تظاهرات نوروفیبروماتوز نوع ا از لکه های قهوه ای پوست تا تومورهای متعدد و بدشکلی های اسکلتی متغیر می باشد.

cake- dis

- در بسیاری از بیماریها، سن ظهور بیماری تأخیر دارد و نشانهها و علائم تا هنگام بزرگسالی پدیدار نمیشوند (مثلاً در بیماری هانتینگتون).
- در اختلالات اتوزومی غالب، کاهش ۵۰ درصدی در فرآورده طبیعی ژن با (بروز) نشانه ها و علائم بالینی مرتبط است. از آنجایی که کاهش ۵۰ درصدی در فعالیت آنزیمی میتواند جبران شود، ژنهای درگیر در اختلالات اتوزومال غالب معمولاً پروتئینهای آنزیمی را کد نمیکنند. دو مقوله عمده از پروتئینهای غیر آنزیمی معمولاً در اختلالات اتوزومی غالب مبتلا می شوند:
- آنهایی که در تنظیم مسیرهای پیچیده متابولیک، که اغلب در معرض مهار پسخوراند^۳ قرار دارند، دخیل میباشند (نمونههایی از آنها عبارتند از گیرندههای غشائی و پروتئینهای انتقالی). این یک مثال از این نوع فرآیند وراثت، هیپرکلسترولمی خانوادگی است که به دلیل جهش در ژن گیرنده LDL رخ میدهد.
- پروتئینهای ساختاری کلیدی، از قبیل کلاژن و اجزائی از غشاء سلولهای سرخ که مربوط به استخوان بندی سلولی می باشند (مثلاً، اسپکترین ٔ، ناهنجاری هایی که منجر به اسفروسیتوز ارثی می شود).

مکانیسمهای بیوشیمیایی که ازطریق آنها کاهش ۵۰ درصدی در میزان این قبیل پروتئینها منجر به (بروز) یک فنوتیپ غیرطبیعی میشود، بهطور کامل درک نشدهاند. در برخی موارد، بویژه هنگامیکه ژن مربوطه یک زیرواحد از یک پروتئین موارد، بویژه هنگامیکه ژن مربوطه یک زیرواحد از یک پروتئین پندجزئی را کد میکند، فرآورده آلل جهشیافته میتواند با مولکول کلاژن تریمری است که در آن ۳ زنجیره کلاژن به صورت یک آرایش فضایی مارپیچی مرتب شدهاند. حتی با یک زنجیره کلاژنی جهشیافته واحد، تریمرهای طبیعی کلاژن نمی توانند تشکیل شوند و از این رو کمبود چشمگیر کلاژن وجود دارد. در این مورد، آلل جهشیافته را علاب منفی مینامند زیرا دارد. در این مورد، آلل جهشیافته را علاب منفی مینامند زیرا کنارکرد یک آلل طبیعی را مختل میکند. برخی اشکال

استخوان زایی ناکامل ٔ این اثر را ازخود نشان می دهند (فصل ۲۱).

افتلالات وراثت اتوزومي مغلوب

بیماریهای اتوزومی مغلوب بزرگترین گروه از اختلالات مندلی را تشکیل میدهند. این اختلالات هنگامی رخ میدهند که هر دو آلل موجود در یک جایگاه ژنی خاص جهش یافته باشند؛ بنابراین، این قبیل اختلالات با ویژگیهای زیر مشخص می شوند: (۱) صفت مربوطه معمولاً والدین را مبتلا نمی سازد، بلکه خواهران و برادران ممکن است آن بیماری را از خود نشان دهند؛ (۲) احتمال مبتلا بودن خواهران و برادران یک به چهار است (یعنی، خطر عود برای هر تولد ۲۵٪ است)؛ و (۳) اگر ژن جهش یافته با تواتر پایینی در جمعیت اتفاق بیفتد، به احتمال قوی بیمار مبتلا (پروباند ۷) محصول یک ازدواج هم خون است.

برخلاف ویژگیهای بیماریهای اتوزومی غالب، ویژگیهای زیر عموماً در اکثر اختلالات اتوزومی مغلوب صدق میکنند.

- تظاهر نقص مربوطه معمولاً یکدستتر از اختلالات اتوزومی غالب است.
 - نفوذ كامل شايع است.
 - ظهور (بیماری) غالباً در او ایل عمر رخ می دهد.
- هرچند مسلماً جهشهای جدید برای اختلالات مغلوب رخ می دهند، اما بهندرت ازنظر بالینی ردیابی می شوند. از آنجایی که فرد مبتلا یک هتروزیگوت بی نشانه است، ممکن است چندین نسل بگذرد تا اینکه اخلاف چنین شخصی با هتروزیگوتهای دیگر ازدواج کرده و فرزندان مبتلا به وجود آورند.
- در بسیاری از موارد، جهش مربوطه پروتیئنهای آنزیمی را مبتلا میسازد. در هتروزیگوتها، مقادیر برابری از آنزیم طبیعی و معیوب ساخته میشوند. معمولاً «حاشیه امنیت» طبیعی تضمین میکند که سلولها با نیمی از مقدار کل معمول آنزیمهای خود کارکرد طبیعی داشته باشند.

افتلالات واسته به X

کروموزوم ۲ دربردارندهٔ ژن تعیین جنسیت (SRY) است که موجب تمایز جنسیتی مذکر می شود، اما جدا از مثالهای بسیار نادر کری خانوادگی وابسته به ۲، هیچ گونه اختلال مندلی وابسته به کروموزوم ۲ تاکنون شناخته نشده است. بنابراین، اغلب اختلالات وابسته به جز، وابسته به ۲ هستند. اکثر اختلالات وابسته

²⁻ variable expressivity

¹⁻ reduced penetrance

⁴⁻ spectrin

³⁻ feed back5- multimer

⁶⁻ osteogenesis imperfecta

فرد شاخصی که بیماری نخستین بار در وی کشف می شود (مترجم) 7- proband

به X، وابسته به X مغلوب بوده و با ویژگیهای زیر مشخص میشوند:

- این اختلالات توسط حاملین همتروزیگوت مؤنث تمنها به پسران، که البته از نظر کروموزوم X هموزیگوت هستند، انتقال می بابند.
- زنان هتروزیگوت، به علت وجود آلل طبیعی جفت شده، بهندرت تغییر فنوتیپی تمام عیار را بروز میدهند؛ با این که یکی از کروموزومهای X در زنان غیرفعال است (ادامه را مشاهده کنید)، این فرآیند غیرفعال شدن تصادفی است و معمولاً اجازه میدهد که به تعداد کافی سلول با آلل بیان شده طبیعی پدیدار شود.
- یک مرد مبتلا این اختلال را به پسران اش منتقل نمیکند، اما همه دختران وی حامل [ژن] هستند. احتمال دریافت ژن جهش یافته در پسران زنان هتروزیگوت یک به دو است.

اخلاصه

الگوهای انتقال اختلالات تک ژنی

- اختلالات اتوزوم غالب با بیان حالتی ناهمگون مشخص

 می شوند؛ مردان و زنان را به طور مساوی درگیر
 میکنند و هر دو جنس اختلال را انتقال می دهند.
- در اغــلب اخـتلالات اتـوزوم غـالب، گـیرندهها و پروتئینهای ساختاری درگیر میگردند.
- بیماریهای اتوزومی مغلوب هنگامی رخ میدهند که
 هر دو نمونه رونوشت ژن جهشیافته باشند و غالباً
 پروتئینهای آنزیمی درگیر میشوند. دو جنس به طور
 یکسان درگیر میشوند.
- اختلالات وابسته به X، توسط زنان هتروزیگوت به قرزندان پسرشان که بیماری را بروز میدهند انتقال میابند. زنان حامل معمولاً مبتلا نمیشوند چرا که یکی از کروموزومهای X بهطور تصادفی غیرفعال میشود.

بیماریهای ایجاد شده توسط جهش در ژنهای کدکننده پروتئینهای ساختاری

سندرم مارفان

در سندرم مارفان اختلال بافت همبندی که وراثت اتوزومی غالب دارد، ناهنجاری بیوشیمیایی بنیادی، جهشی است که فیبریلین – ۱ را تـحت تأثیر قـرار مـیدهد. ایـن گـلیکوپروتئین، کـه تـوسط فیبروبلاستها ترشح میشود، مهم ترین جـزء مـیکروفیبریلهای

یافت شده در ماده زمینه ای خارج سلولی می باشد. اینها به عنوان داربستی برای ته نشینی ترویوالاستین که سازنده تارهای الاستیک است انجام وظیفه می کنند. اگرچه میکروفیبریلها به طور گسترده ای در بدن توزیع شده اند، اما به فراوانی در آئورت، رباطها و اجسام مژگانی که عدسی چشم را حمایت می کنند وجود دارند. این بافتها در سندرم مارفان به شدت تحت تأثیر قرار می گیرند.

فیبریلین به وسیله ژن FBNI که بر روی جایگاه کروموزومی 15q21 قرار دارد کد میشود. جهشهای ژن 15q21 قرار دارد کد میشود. جهشهای ژن 15q21 قرار دارد کد میشود. جهشهای ژن ایان در تمام بیماران مبتلا به سندرم مارفان هنوز امکانپذیر نیست، زیرا بیش از ۱۸۰۰ جهش مجزا که ژن بسیار بزرگ ۱۸۰۰ رای درگیر میکنند، یافت شدهاند. از آنجا که افراد هتروزیگوت دارای درگیر میکنند، یافت شدهاند. از آنجا که افراد هتروزیگوت دارای نشانههای بالینی هستند، میتوان اظهار داشت که پروتئین فیبریلین ۱۰ جهش یافته، به دلیل جلوگیری از سرهمبندی میکروفیبریلهای طبیعی، به صورت یک ژن غالب منفی عمل میکروفیبریلهای طبیعی، به صورت یک ژن غالب منفی عمل میکند. میزان شیوع سندرم مارفان یک نفر از هر ۵۰۰۰ نفر تخمین زده میشود. قریب به ۸۵–۷۰٪ موارد آن خانوادگی هستند، و مابقی تکگیر میباشند که به دلیل جهشهای جدید

با این که بسیاری از ناهنجاریهای موجود در سندرم مارفان را می توان براساس نارسایی های ساختاری بافت همبند توجیه نمود، اما برخی از آنها مانند رشد بیش از حد استخوان را به سختی می توان به فقدان صرف فیبریلین مرتبط دانست. مطالعات اخیر نشان می دهند از آنجا که میکروفیبریل های طبیعی فاتور رشد تبدیلی بتا (TGF- β) را متوقف می کنند و به این وسیله زیستفراهمی این سیتوکین را کنترل می کنند، کمبود میکروفیبریلها باعث فعال شدن بیش از حد و غیر طبیعی ه-TGF می شود. نشانه گذاری بیش از حد TGF-β اثر مخربی بر توسعه عروقی عضلات صاف و یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی دارد. در دفاع از این فرضیه، جهشهایی در گیرنده نوع ۲ TGF-باعث سندرم مرتبطی به نام سندرم مارفان تیپ MFS2 می شود. علاوه بر این، بیمارانی که جهشهای ردهٔ زایا در یک ایـزوفرم دارند که TGF-eta نامیده می شوند، با استعداد ارثی TGF-etaأنوريسم أثورت و ساير تظاهرات قلبي عروقي مشابه بيماران مبتلا به "مارفان كلاسيك" تظاهر مي يابند. لازم به ذكر است نشان داده شده که بلوککنندههای گیرنده آنـژیوتانسین، که فعالیت TGF-β را مهار می کنند، عملکرد آثورت و قلبی نمونههای موشی سندرم مارفان را بهبود بخشیدهاند. پیش گیری

از بیماریهای قلبی عروقی مستلزم استفاده از داروهای مهارکننده بتا – آدرنرژیک است که فشارخون را کاهش میدهد، به علاوه مهارکننده های گیرنده آنژیوتانسین که فشارخون را کاهش داده وفعالیت β-TGF را مهار میکنند.

ربختشناسي

ناهنجاریهای اسکلتی آشکارترین ویـرْگی سندرم مارفان میباشند. بیماران دارای هیکلی ترکهای و کشیده با پاها، دستها و انگشتانی که بهطور غیرطبیعی دراز هستند (آراکنودا کتیلی)؛ کام با قوس بلند؛ و افزایش توانایی اكستانسيون مفاصل ميباشند. انواع مختلف شكل افتادگیهای ستون مهرهها، از قبیل کیفواسکولیوز شدید، ممكن است پديدار شوند. قفسه سينه بهطور كلاسيك دچار از شکل افتادگی میباشد، که خود را یا بهصورت پکتوس ا كسكاواتوم (يعني، جناغي كه شديداً فرو رفته است) و يا به صورت یک ازشکلافتادگی سینه کبوتری نشان میدهد. فراوان ترین ویرگی تغییر چشمی، جابه جایی یا نیمه دررفتگی دوطرفه عدسی به علت ضعف رباطهای آویزانکننده آن میباشد (اکتوپیا لنتیس^۳). این اختلال بهخصوص اگر دوطرفه باشد، اختصاصیت بالایی برای سندرم مارفان دارد و ما را به سمت تشخیص می برد. به هر حال، وخیم تر از همه درگیری دستگاه قلبی عروقی است. قطعهقطعهشدن تارهای الاستیک موجود در لایه میانی آئورت زمینه را برای [بروز] گشادشدگی آنوریسمی و شكافتهشدن ٔ آئورت آماده ميسازد (فصل ۱۰). ايـن تغییرات که **نکروز مدیای کیستیک**^۵ نامیده می شوند برای سندرم مارفان اختصاصی نیستند. در بیماران مبتلا به یر فشاری خون و بیماران سالمند نیز ضایعات مشابهی رخ مىدهند. ازدسترفتن حمايت لايه مياني باعث گشادشدگي حلقه دربچه آئورتی میشود، که این امر منجر به نارسایی آئورتی میشود. دریچههای قلبی، به ویژه دریچه میترال ممكن است بيش از حد قابل اتساع و دچار پس زدن خون شوند (سندرم دریچه شل)، که این امر باعث پرولاپس دریچه میترال و نارسایی احتقانی قلب میشود (فصل ۱۱). مرگ در اثر پارگی آئورت ممکن است در هر سنی رخ دهد. و شایع ترین علت مرگ این بیماران است. با شیوع کمتر، نارسایی قلبی رخداد پایاندهنده به زندگی این بيماران است.

هر چند ضایعات توصیف شده مشخصه سندرم

مارفان می باشند، اما در همه موارد دیده نمی شوند. گوناگونی بسیاری در تظاهر بالینی وجود دارد. و برخی بيماران ممكن است عمدتاً ضايعات قلبي ـ عروقي را همراه با تغییرات اسکلتی و چشمی ناچیز از خود نشان دهند. گمان میرود که این تجلیپذیری متغیر مربوط به جهشهای آللی متفاوت در ژن FBNI باشد.

خلاصه

سندرم مارفان

- سندرم مارفان حاصل جهش در ژن کدکنندهٔ فیبریلین است که برای استحکام ساختاری بافت همبند ضروری
- بافتهای اصلی درگیر، اسکلت، چشمها و دستگاه قلبی عروقي هستند.
- تظاهرات بالینی شامل بلندی قد، انگشتان دراز، دررفتگی دوطرفه لنزها، افتادگی دریچه میترال، آنوریسم آثورت و شکافتهشدن آئورت است.
- ییشگیری از بیماری قلبی عروقی در این بیماران با استفاده از داروهای پایین آورنده فشارخون و مهار پیامرسانی β -TGF انجام می شود.

سندر مهای اهلیز ـ دانلوس

سندرمهای اهلرز ـ دانلوس (EDSs) گروهی از بیماریها هستند که مشخصه آنها وجود نقائصي در ساخت يا ساختار كلاژن است. اينها همگی اختلالاتی تکژنی هستند، اما روش توارثشان هر دو الگوی توارث اتوزومی غالب و مغلوب را دربرمی گیرد. دست کم ۳۰ نوع متمایز از کلاژن وجود دارد، و همگی آنها دارای توزیع بافتی مشخصی هستند و محصول ژنهای متفاوتی میباشند. تا حدی، ناهمگنی بالینی EDS را می توان براساس جهشهای ایجاد شده در ژنهای کلاژنی مختلف توجیه نمود.

دست کم ۶ نوع بالینی و ژنتیکی از EDS شناسایی شدهاند. از آنجایی که کلاژن معیوب پایه ایجاد این اختلالات است، برخی ویژگیهای بالینی در همه آنها مشترک میباشند.

4 - aortic dissection

¹⁻ subluxation

²⁻ subluxation

³⁻ ectopia lentis

⁵⁻ cystic medionecrosis

⁶⁻ Ehlers- Danlos syndromes

- بافتهای غنی از کلاژن، از قبیل پوست، رباطها و مفاصل، به فراو انی در بیشتر انواع EDS درگیر میشوند. از آنجایی که تارهای نابهنجار کلاژن فاقد استحکام کششی کافی هستند، مفاصل دچار افزایش قابلیت حرکت میباشند. این ویژگیها، پیچوتابهای عجیب و غریب، از قبیل خمکردن شست به سمت عقب تا حدی که به ساعد برسد، و خمکردن زانو به طرف جلو تا حدی که یک زاویه تقریباً قائمه ایجاد نماید، را امکان پذیر میسازند. درواقع، گمان میرود اکثر کسانی که به طور حرفهای و برای سرگرمی مردم این قبیل کارها را انجام میدهند یکی از EDSها را دارند؛ با این حال، استعداد ابتلا به دررفتگی مفاصل یکی از تاوانهایی است که برای این مهارت پرداخت می شوند.
- شکنندگی بوست. پوست به طرز خارق العاده ای قابل کش آمدن بوده، فوق العاده شکننده، و در برابر ضربه آسیب پذیر می باشد. جراحتهای جزئی نقائص بزرگی ایجاد می نمایند و به علت فقدان استحکام کششی طبیعی، ترمیم به طریق جراحی یا هرگونه مداخله جراحی با دشواری بسیار انجام می پذیرد.
- نقص ساختاری عضو یا بافتها، نقص پایهای که در بافت همبند وجود دارد ممکن است منجر به عوارض وخیم داخلی، شامل پارگی کولون و سرخرگهای بزرگ (EDS عروقی)؛ شکنندگی چشم، همراه با پارگی قرنیه و کنده شدن شبکیه (EDS کیفواسکولیوزی)؛ و فتقهای دیافراگمی (EDS کلاسیک) و غیره گردد.

مبانی مولکولی EDS برای سه مورد از شایعترین انواع شامل موارد زیر می باشد:

- ساخت ناقص کلاژن نوع ا III به علت جهشهایی در ژن در تا در تا در تا این نوع (نوع عروقی) به صورت یک اختلال اتوزومی غالب به ارث رسیده و مشخصه آن ضعف بافتهای غنی از کلاژن نوع III (مثلاً، رگهای خونی و جدار روده) که آنها را مستعد پارگی می کند می باشد.
- کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز. کاهش هیدروکسیلاسیون گروههای لیزیل موجود در انواع I و III کلاژن با اتصالات متقاطع طبیعی بین مولکولهای کلاژن تداخل مینماید. هـمانگونه که میتوان انتظار داشت، این نوع (EDS کیفواسکولیوزی)، که از یک کمبود آنزیمی ناشی میشود، به صورت یک اختلال اتوزومی مغلوب به ارث میرسد.
- ساخت ناقص کلاژن نوع V به علت جهش در COL5A1 و COL5A2 که به عنوان یک اختلال اتوزومی غالب به ارث می رسد و نوع کلاسیک EDS را ایجاد می کند.

خلاصه

سندرم اهلرز دانلوس

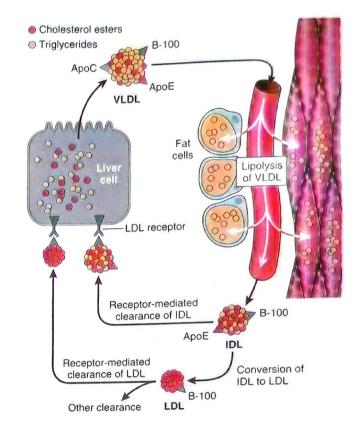
- شش نوع سندرم اهلرز دانلوس وجود دارد که مشخصه همه آنها نقص در ساخت کلاژن سرهمبندی آن است. هر یک از این انواع به علت جهش خاص ایجاد می شوند.
- و تظاهرات بالینی شامل شکنندگی و حساسیت پوست در برابر آسیب، مفاصل پرتحرک و پارگی اعضای داخلی از جمله کولون، قرنیه و شریانهای بزرگ است. ترمیم زخم به کندی صورت می گیرد.

بیماریهایی که توسط جهشهایی در ژنهای کدکننده پروتئینهای گیرنده و یا کانالها ایجاد می شوند

هييرللسترولمي فانواركي

هیپرکلسترولمی خانوادگی، نوعی بیماری مربوط به گیرنده است که در اثر جهشهای ازدسترفتن عملکرد در ژن رمزگذاری کننده گیرنده در اثر جهشهای ازدسترفتن عملکرد در ژن رمزگذاری کننده گیرنده در انتقال و متابوسیم کلسترول دنیل است. هیپرکلسترولمی خانوادگی جزو شایع ترین همه اختلالات مندلی است؛ فراوانی هتروزیگوتها در جمعیت عمومی ۱ در ۵۰۰ است. این بیماری توسط جهشی در ژن عمومی ۱ در ۵۰۰ است. این بیماری توسط جهشی در ژن LDLR که گیرنده مربوط به لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) راکد مینماید ایجاد میشود. حدود ۷٪ از کلسترول تام پلاسما در این شکل از لیپوپروتئین (LDL) منتقل میشود. همانطور که انتظار میرود، میزان کلسترول پلاسما از ساخت و کاتابولیسم آن تأثیر میپذیرد، و همانطور که بعداً بحث خواهد شد، در هر دوی این فرایندها کبد نقش اساسی ایفا میکند. مرور مختصری از ساخت و انتقال کلسترول در ادامه خواهد آمد.

متابولیسم طبیعی کلسترول. کلسترول ممکن است از رژیم غذایی یا از ساخت درونزاد مشتق شود. تری گلیسریدها و کلسترول موجود در رژیم غذایی در مخاط روده که از طریق رگهای لنفاوی روده به درون خون زهکشی می شوند در شیلومیکرونها آگنجانده می شوند. این شیلومیکرونها در مویرگهای ماهیچه و چربی توسط یک لیپوپروتئین لیپاز اندوتلیال هیدرولیز می شوند. پس از آن بقایای شیلومیکرون، که غنی از کلسترول می باشند، به کبد تحویل داده می شوند. مقداری



شیکل ۷-۷ متابولیسم لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و نقش کبد در ساخت و کاتابولیسم آن. لیپولیز لیپوپروتئینهای با چگالی بسیار پایین (VLDL) توسط لیپوپروتئین لیپاز در مویرگها تریگلیسرید آزاد میکند. تریگلیسرید بعداً در سلولهای چربی ذخیره می شود و به عنوان منبع انرژی سلولهای ماهیچه اسکلتی مورد استفاده قرار میگیرد: LDL (لیپوپروتئین با چگالی متوسط) در خون می ماند و توسط کبد برداشت می شد د.

از این کلسترول وارد حوضچه متابولیک (بعداً شرح داده می شود) میگردد، و مقداری از آن به صورت کلسترول آزاد یا اسیدهای صفراوی به درون مجرای صفراوی دفع می شود. ساخت درون زاد کلسترول و LDL در کبد شروع می شود (شکل ۲-۷). گام نخست در ساخت LDL ترشح لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) که غنی از تری گلیسرید می باشد ـ توسط کبد به درون خون است. در مویرگهای بافت چربی و ماهیچه، این ذره LDL دستخوش لیپولیز شده و به لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL) تبدیل می گردد. در مقایسه با LDL ، محتوای متوسط (IDL) تبدیل می گردد. در مقایسه با LDL ، محتوای غنی می شود، اما LDL کاهش یافته و محتوای استرهای کلستریل غنی می شود، اما LDL دو تا از سه آپولیپوپروتئین مرتبط با خنی می شود، اما LDL دو تا از سه آپولیپوپروتئین مرتبط با در امتداد دو مسیر رخ می دهد: بیشتر LDL در امتداد دو مسیر رخ می دهد: بیشتر می شود توسط کبد برداشت می شوند؛ سایرین از طریق از خره هی شود؛ سایرین از طریق از

دستدادن بیش از پیش تریگلیسریدها و آپوپروتئین E به LDL غنی از کلسترول مبدل میشوند. در سلولهای کبدی، IDL بازیافت میشود تا VLDL تولید شود.

دوسوم از ذرات LDL حاصله از طریق مسیر گیرنده LDL و بقیه به وسیله یک گیرنده مربوط به LDL اکسیدشده (گیرنده لاشهخوار) ـ که بعداً شرح داده می شود ـ متابولیزه می گردند. گیرنده LDL به آپوپروتئینهای B-100 و E متصل شده و از این رو هم در حمل LDL و هم در حمل IDL دخالت دارد. هرچند گیرندههای LDL به طور گستردهای توزیع شدهاند، اما حدوداً ۷۵٪ از آنها بر روی سلولهای کبدی قرار دارند، از این رو کبد نقش فوق العاده مهمی در متابولیسم LDL ایفا میکند. گام نخست در حمل با میانجی گری گیرنده مستلزم اتصال به گیرنده سطح سلولی، و به دنبال آن درونی شدن ٔ از طریق آندوسیتوز می باشد که "حفرههای پوشانده شده با کلاترین" نامیده می شوند (شکل ۲-۷). در درون سلول، وزیکولهای أندوسیتوزی با ليزوزومها جوشخورده، و مولكول LDL به طريق أنزيمي تجزیه می شود، که این امر درنهایت به رهاشدن کلسترول آزاد به درون سیتوپلاسم منجر می گردد. برای خروج کلسترول از ليزوزومها به فعاليت دو پروتئين به نامهاي NPC1 و NPC2 (كه در ادامه توضیح دده شده است) نیاز است. این کلسترول نهتنها توسط سلول جهت ساخت غشاء به كار گرفته مي شود، بلكه همچنين از طریق یک نظام بیچیده مهاریس خوراندی در هومئوستاز درونسلولي كلسترول شركت مينمايد:

- این نظام از طریق مهار فعالیت آنزیم هیدروکسی 0 متیل گلوتاریل (0 3-HMG) کوآنزیم 0 4 ردوکتاز، که آنزیم محدودکننده سرعت در این مسیر سنتیک میباشد، ساخت کلسترول را سرکوب می کند.
- این نظام تشکیل کلسترول استرها را برای ذخیره کلسترول مازاد تحریک میکند.
- این نظام ساخت گیرندههای LDL موجود در سطح سلولی را در حد پایین تنظیم کرده، بدین ترتیب سلولها را از انباشت بیش از حد کلسترول محافظت می کند.

حمل LDL به وسیله گیرندههای لاشهخوار، که پیشتر به آن اشاره شد، ظاهراً در سلولهای دستگاه تکهستهای ـ بیگانهخوار و شاید در سلولهای دیگر رخ دهد. مونوسیتها و ماکرفاژها گیرندههایی برای LDL تغییریافته از نظر شیمیایی (مثلاً، استیله

¹⁻ very-low-density lipoprotein

²⁻ intermediate-density liporotein

³⁻ apo lipoprotein

⁴⁻ internalization

⁵⁻ hydroxy-3-methylglutaryl

یا اکسیدشده) دارند. مقدار کاتابولیزه شده توسط این مسیر «گیرنده لاشهخوار» مستقیماً به سطح کلسترول پلاسما مربوط میباشد.

روند بيماريزايي

در هیپرکلسترولمی خانوادگی، جهشهای ایجاد شده در ژن گیرنده LDL حمل و کاتابولیسم درونسلولی LDL را مختل میسازند، که این امر به انباشت کلسترول LDL در پلاسما منجر میشود. به علاوه، فقدان گیرندههای LDL بر روی سلولهای کبدی نیز حمل IDL را به درون کبد مختل نموده و از این رو نسبت بیشتری از IDL پلاسما به LDL تبدیل میشود. بدین ترتیب، مبتلایان به هیپرکلسترولمی خانوادگی، به علت اثرات ترکیبی کاهش کاتابولیسم و بیوسنتز بیش از حد، سطوح مازادی از کلسترول سرمی پیدا میکنند (شکل ۱-۷). در حضور چنین کلسترول سرمی پیدا میکنند (شکل ۱-۷). در حضور چنین هیپرکلسترولمی، افزایش قابل ملاحظهای در میزان جابجایی کلسترول به سمت مونوسیتهای درشتخوار و جدار عروق از طریق گیرنده لاشهخوار رخ میدهد. این حالت سبب بروز طریق گیرنده لاشهخوار رخ میدهد. این حالت سبب بروز گزانتومهای پوستی و آترواسکلروز زودرس میگردد.

هیپرکلسترولمی خانوادگی یک بیماری اتوزومی غالب است. سطوح کلسترول پلاسما در هتروزیگوتها ۲ تا ۳ برابر بالا میروند، درحالی که این افزایش در هوموزیگوتها ممکن است متجاوز از ۵ برابر باشد. هرچند سطوح کلسترول در هتروزیگوتها از بدو تولد بالا میباشند، اما این افراد تا هنگام بزرگسالی بینشانه باقی میمانند و در آن زمان دچار تهنشستهای کلسترولی (گزانتومها) در امتداد غلافهای تاندونها و آترواسکلروز پیشرس که منجر به بیماری سرخرگ کرونر میگردد، میشوند. افراد هموزیگوت به گونهای بسیار وخیم تر مبتلا شده، در کودکی دچار گزانتومهای پوستی میشوند و اغلب پیش از سن ۲۰ سالگی در اثر انفارکتوس میوکارد فوت میکنند.

آنالیز ژن دودمان بندی شده گیرنده LDL فاش ساخته است که بیش از ۹۰۰ جهش مختلف می توانند باعث هیپرکلسترولمی خانوادگی شوند. اینها را می توان در پنج دسته گروه بندی کرد. جهشهای رده ۱، با فقدان ساخت گیرنده مرتبط می باشند و شایع نیستند؛ در جهشهای رده ۱۱ که شایع ترین گروه است، پروتئین گیرنده ای ساخته می شود، اما حمل آن از شبکه آندوپلاسمی به دستگاه گلژی به علت نقص در تاخوردگیهای پروتئینی مختل می باشد؛ جهشهای رده ۱۱۱ گیرندههایی ایجاد پروتئینی مختل می باشد؛ جهشهای رده ۱۱۱ گیرندههایی ایجاد می نمایند که به سطح سلولی حمل می شوند اما به طور طبیعی می نمایند که به سطح سلولی حمل می شوند اما به طور طبیعی ایجاد می نمایند که یس از اتصال به LDL نمی توانند وارد ایجاد می نمایند که پس از اتصال به LDL نمی توانند وارد

حفرههای پوشانده شده با کلاترین شوند. جهشهای رده V گیرندههایی را کد میکنند که میتوانند به LDL متصل شده و درونی شوند، ولی در داخل اندوزومها گیر میافتند، چون گیرنده از LDL متصل شده به آن جدا نمیشود.

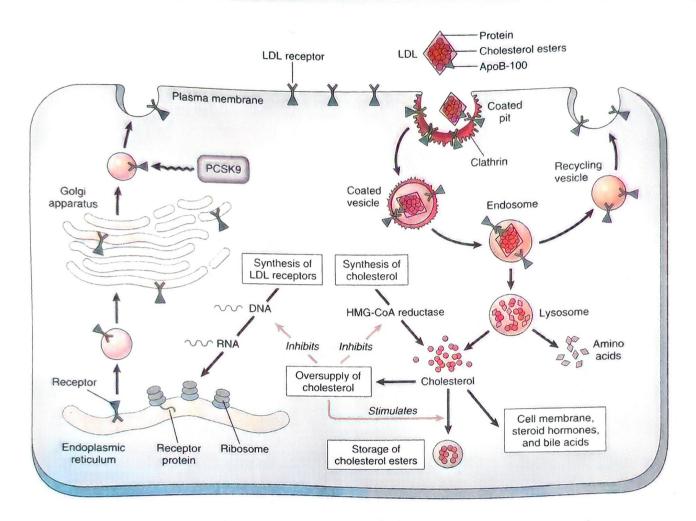
در سالهای اخیر، مکانیسم جدیدی از تنظیم بعد از ترجمه سطوح LDL پلاسما شناسایی شده است که در آن آنزیمی به نام PCSK9، قبل از رسیدن گیرنده LDL به سطح سلول هپاتوسیت، آن را تجزیه میکند. با کاهش گیرندههای LDL سطح سلول، برداشت LDL پلاسما کاهش یافته و منجر به هیپرکلسترولمی می شود. خانوادههایی که جهش های فعال کننده ژن PCSK9 رمزگذاری کننده این آنزیم در آنها دیده می شود، بسیاری از ویژگیهای مشابه هیپرکلسترولمی خانوادگی را دارند.

کشف نقش حیاتی گیرندههای LDL در هومئوستاز کلسترول، به طراحی منطقی داروهای خانواده استاتین منجر شدند. این داروها که اکنون کاربرد گستردهای پیدا کردهاند، از طریق مهار آنزیم ردوکتاز HMG-CoA و در نتیجه پیشبرد سنتز بیشتر گیرنده LDL، کلسترول پلاسما را کاهش میدهند (شکل ۲–۷). با این حال، تنظیم افزایشی گیرندههای LDL با افزایش جبرانی سطوح حال، تنظیم افزایشی گیرندههای LDL با افزایش جبرانی سطوح PCSK9 همراه است که اثرات استاتینها را تبدیل میکند. بنابراین، داروهای آنتاگونیست عملکرد آنزیمی و PCSK ایجاد شدهاند و کارآزماییهای بالینی بزرگی، فواید استفاده از این مهارکنندهها را در بیماران مبتلا به هیپر کلسترولمی مقاوم را ثابت کردهاند.

خلاصه

هيپركلسترولمي خانوادگي

- هیپرکلسترولمی خانوادگی یک اختلال اتوزوم غالب است که به علت جهش در ژن کدکننده گیرندهٔ LDL ایجاد میشود.
- به علت انتقال مختل LDL به داخل سلولها، بیماران دچار هیپرکلسترولمی میشوند.
- در بیماران هتروزیگوت، افزایش طرح کلسترول سرم سبب افزایش بسیار زیاد خطر آترواسکلروز و در نستیجه بسیماری عسروق کسرونر مسیشود. بسیماران هموزیگوت دچار افزایش بیشتری در کلسترول سرم میشوند و این امر وقوع بیماریهای قلبی را افزایش میدهد. رسوب کلسترول در غلاف تاندونی سبب ایجاد گزانتوم میشود.



شعکل ۷-۷ مسیر گیرنده LDL و تنظیم متابولیسم کلسترول. پیکانهای زرد سه عملکرد تنظیمی کلسترول داخل سلولی را نشان میدهند (۱) سرکوب سنتز کلسترول توسط مهار HMG-CoA ردوکتاز (۲) تحریک ذخیره کلسترول اضافی به صورت استر و (۳) سرکوب ساختار رسپتور LDL

فيبروز كيستيك

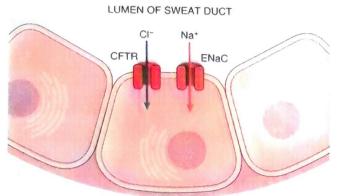
در فیبروزکیستیک اختلال گسترده در انتقال اپی تلیالی سبب ترشح غدد برونریز و سلولهای پوشانندهٔ راههای تنفسی، گوارشی (GI) و تولیدمثلی می شود. در واقع، وجود ترشحات موکوسی که به طور غیرطبیعی چسبناک بوده و راههای هوایی و مجاری لوزالمعدی را مسدود می سازند مسئول بروز دو تظاهر بالینی مهمتر از همه می باشد: عفونتهای عودکننده و مزمن ریوی و نارسایی لوزالمعدی. به علاوه، هرچند غدد برونریز عرق از نظر ساختاری طبیعی هستند (و در سراسر سیر این بیماری این گونه باقی می مانند)، اما وجود سطح بالایی از کلرور سدیم در عرق ناهنجاری بیوشیمیایی همیشگی و مشخص کننده ای در حجموعه متغیر و بیوشیمیایی همیشگی و مشخص کننده ای در حجموعه متغیر و بایستی به خاطر داشت که CF می تواند با مجموعه متغیر و بایستی به خاطر داشت که CF می تواند با مجموعه متغیر و بیحکننده ای از یافته های بالینی تظاهر پیدا کند. این تنوع فنوتیپ ناشی از جهش های گوناگون در ژنهای مرتبط با CF، اثرات مختص بافت از دست رفتن عملکرد ژن CF، و اثر ژنهای مختص بافت از دست رفتن عملکرد ژن CF، و اثر ژنهای تغییردهنده بیماری می باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در تغییردهنده بیماری می باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در تغییردهنده بیماری می باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در تغییردهنده بیماری می باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در تغییردهنده بیماری می باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در تغییردهنده بیماری می باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در تغییردهنده بیماری می باشد. CF با یک در ۲۵۰۰ تولد زنده در

ایالات متحده، شایع ترین بیماری ژنتیکی کشندهای است که جمعیت سفید پوستان را درگیر میکند. شیوع افراد حامله در ایالات متحده، یک در هر ۲۰ نفر در میان سفیدپوستان میباشد اما در میان سیاهپوستان، آسیاییها، و اسپانیاییها به طرز قابل توجهی کمتر است. CF از انتقال ساده اتوزوم مغلوب تبعیت میکند اما حتی حاملین هتروزیگوت نیز استعداد بیماریهای پانکراسی را بیش از جمعیت عمومی دارند.

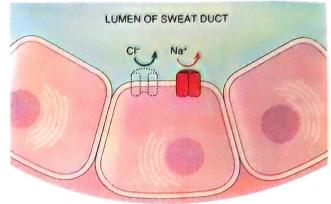
روند بیماریزایی

نقص اولیه در CF، کاهش تولید یا اختلال عملکرد کانال پروتئینی کلر اپی تلیوم است که توسط ژن تنظیمکننده انتقال خلال غشایی (CFTR) کدگذاری می شود. جهشهای ایجاد شده در ژن CFTR غشاءهای اپی تلیال را در برابر یونهای CI^- نسبتاً نفوذناپذیر می سازند (شکل V^-V). با این حال، اثر این نقص بر کارکرد انتقالی، اختصاصی بافت می باشد. عملکرد اصلی پروتئین V^-V در مجاری غدد عرق بازجذب مجرایی یونهای

CYSTIC FIBROSIS

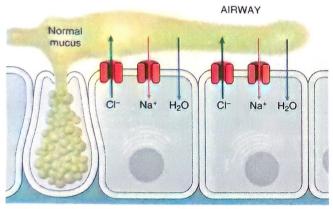


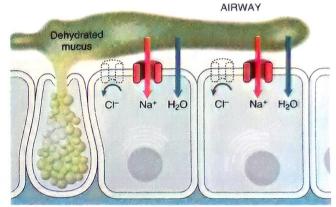
NORMAL



NORMAL



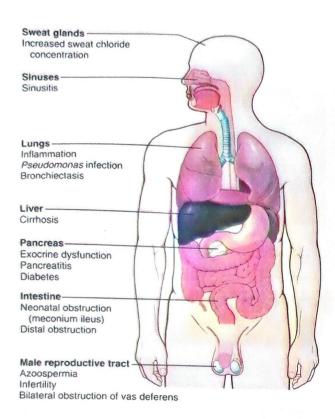




شکل ۳-۷ (بالا) در فیبروز کیستیک (CF)، نقص در کانال کلری غدد عرق باعث افزایش غلظت کلر و سدیم عرق می شود. (پایین) بیماران با CF، کاهش ترشح کلر و افزایش بازجذب سدیم و آب در مجاری هوایی دارند که باعث کم آبی لایه موکوسی پوشاننده سلولهای اپی تلیومی، عملکرد مختل و موکوسی ـ مژکی و ایجاد انسداد توسط موکوس می شود.

کلر و افزایش بازجذب سدیم از طریق کانالهای سدیم اپی تلیوم (ENaL) است. بنابراین، در مجاری غدد عرق، فقدان عملکرد (ENaL) سبب کاهش بازجذب کلریدسدیم و تولید عرق غلیظ (نمکی) میشود (شکل ۳–۷ بالا) برخلاف غدد عرق، СГТК (بی تلیوم دستگاه تنفسی و رودهای یکی از مهم ترین وابستگان ترشح فعال کلر از خلال مجاری است. در این مناطق، جهش شد (شکل ۳–۷ پایین). جذب فعال سدیم مجرایی از طریق ENaCs نیز افزایش می یابد و هر دو تغییر یونی، بازجذب غیرفعال آب از مجرا را افزایش داده و محتوای آب مایع سطح مفروش کننده سلولهای مخاطی را کاهش می دهد. بنابراین، برخلاف مجاری غدد عرق، هیچ تفاوتی در محتوای نمک لایه سطحی مفروش کننده مغروش کنده و کور مقایسه با بیماران مبتلا به ۲۶ وجود ندارد. در عوض به نظر

میرسد، بیماریزایی عوارض تنفسی و رودهای در CF حاصل یک لایه مایع اینزوتون و کم حجم میباشد. در ریهها دهیدراسیون حاصله لایه موکوسی به کنش موکوسی ـ مژکی معیوب و انباشت ترشحات غلیظ و چسبنا کی که گذرگاههای هوایی را مسدود نموده و زمینه ساز بروز عفونتهای عودکننده ریوی می گردند، منجر می شود. علاوه بر کلر، CFTR ترشح یونهای بی کربنات را نیز تنظیم می کند. در واقع، واریانهای خاصی از CFTR، تنها با انتقال غیر طبیعی بی کربنات تظاهر می یابند، درحالی که انتقال یون کلر دست نخورده است. نارسایی پانکراس (که ویژگی CF کلاسیک است)، همواره در بیمارانی که جهشهای CFTR با هدایت غیرطبیعی بی کربنات را حمل می کنند، دیده می شود.



شیکل ۷-۴ بافتهای آسیبدیده در بیماران مبتلا به CF.

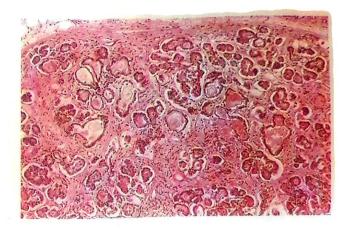
نـــتیجه فـــقدان ویــتامین A و مـتاپلازی سـنگفرشی اپــی تلیومپوشاننده مــجاری لوزالمـعده مـیگردد؛ کـه ایـن مجاری با ترشحات کنترل نشده مـوکوسی قبلاً نیز دچار آسیب شدهاند. توپیهای قطور چسبنده در رودهٔ کـوچک نوزادان نیز دیده میشود. گاهی این توپیها سبب انسـداد روده میشوند که ایلئوس مکونیوم نام دارد.

تغییرات ریوی جدی ترین عارضه این بیماری ها هستند (شکل ۶–۷) علت این آسیبها ترشحات موکوسی چسبنده غدد زیرمخاطی درخت تنفسی و انسداد ثانویه و عفونت مسیرهای هوایی است. برونشیول ها غالباً با موکوس غلیظ گشاد شده اند و در این زمینه هیپرپلازی و هیپرتروفی سلول های مترشحهٔ موکوس واضح وجود دارد. عفونت هایی که در این حالت اضافه می شوند سبب برونشیت و برونشکتازی مزمن و شدید می شوند. در بسیاری موارد، برونشکتازی مزمن و شدید می شوند. در بسیاری موارد، آبسه های ریوی ایجاد می گردند. استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلو انزا و سودومونا آثر و ژبنوزا سه ارگانیسم شایع مسئول عفونت های ریوی هستند. دفعات عفونت با یک مسئول عفونت های ریوی هستند. دفعات عفونت با یک سودوموناس دیگر به نام بور خولدریا سیاسیا نیز افزایش

ژن CFTR در سال ۱۹۸۹ دودمان سازی شد و از آن پس بیش از ۱۸۰۰ جهش ایجادکننده بیماری شناسایی گشت. ایـن بیماریها براساس فنوتیپ بالینی یا ماهیت نقص زمینهای به صورت شدید یا خفیف طبقهبندی می شوند؛ از نظر مکانیکی، این ژنها ممکن است منجربه کاهش میزان CFTR عملکردی که به سطح سلول میرسد شده یا موجب کاهش عملکرد CFTR شوند. همانگونه که خواهیم دید، این تفاوتها بر تکامل راهکارهای درمانی اثر میگذارند. این بیماران را میتوان بر اساس فنوتیپ بالینی به دو دسته شدید یا خفیف تقسیم بندی کرد. جهشهای «شدید» با فقدان کامل عملکرد پروتئین CFTR همراه هستند، در حالی که محصول جهشهای «خفیف» تا حدی دارای عملکرد میباشد. شایعترین جهش شدید ژن CFTR سبب حذف ۳ نوکلئوتید کدکنندهٔ فنیل آلانین در محل اسید آمینه (ΔF508) 508، بدتا خوردن پروتئین و از دست رفتن کامل CFTR می شود. جهش $\Delta F508$ در حدود 4 بیماران مبتلا به CF در سراسر جهان دیده می شود. از آنجا که CF یک بیماری اتوزومی مغلوب است، بیماران دچار جهش در هر دو اَلل هستند. همانطور که بعداً گفته خواهد شد، ترکیب جهشهای هر دو الل کل فنوتیپ را متأثر ساخته و سبب تظاهرات مختص عضو می شود. اگرچه CF بهترین مثال «یک ژن، یک بیماری» است اما شواهد روزافزونی مبنی بر وجود تعدیل کنندههای ژنتیکی در کنار نقش تنظیمی CFTR در مورد تکرر و شدت تظاهرات مختص عضو وجود دارد. یکی از مثالهای تنظیم کنندهٔ ژنتیکی، لکتین متصل شونده به مانوز (MBLZ) و فاکتور رشد تغیردهنده β 1 (TGF- β 1) میباشد. فرض بر این است که پلیمورفیسمهای این ژنها بر توانایی ریهها برای تحمل عفونت ناشی از میکروبها کشنده اثر گذاشته (مراجعه به مباحث بعدی) و بنابراین ماهیت CF را تغییر می دهند.

ريختشناسي

تغییرات آناتومیک در CF «کلاسیک» بسیار متغیر میباشند (شکل + ۷). ناهنجاریهای لوزالمعدی در حدود + ۵-۹ گذر از بیماران CF وجود دارند. در موارد خفیفتر، ممکن است تنها تجمع موکوسی در مجاری کوچک به همراه اتساع غدد برونریز وجود دارد. در موارد پیشرفته که مجموعاً در کودکان بزرگتر و بالغین روی میدهد، مجاری به طور کامل مسدود شده و سبب آتروفی غدد برونریز پیشرونده می گردد (شکل + ۷-۷). فقدان کامل ترشحات برونریز لوزالمعده سبب اختلال در جذب چربی و در

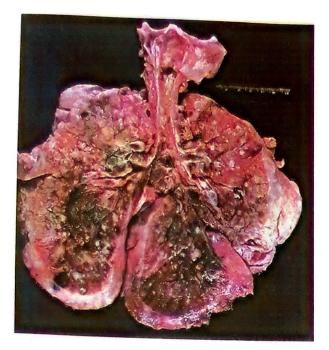


شکل ۵-۷ تغییرات خفیف تا متوسط فیبروز کیستیک در لوزالمعده. مجاری گشاد شدهاند و به وسیله موسین ائوزینوفیلی مسدود گشتهاند. غدد پارانشیمی آتروفی شده و با بافت فیبروز جایگزین شدهاند.

می یابد. این با کتری فرصت طلب بسیار سرسخت است و عفونت با این ارگانیسم سبب بیماری برق آسا (سندرم سپاسیا) می گردد. در گیری کبد همان الگوی اصلی را دارد. مجاری صفراوی با موکوس مسدود شده و تکثیر مجاری و التهاب پورت رخ می دهد. استئاتوز کبدی یافتهای شایع در نصونه برداری های کبد است. با گذشت زمان، سیروز پیشرفت نموده و سبب گرهی شدن منتشر کبد می شود. این پیشرفت نموده و سبب گرهی شدن منتشر کبد می شود. این درگیری شدید کبد تنها در کمتر از ۱۰٪ بیماران رخ می دهد. در بیش از ۹۵٪ از مردان مبتلا به TCF آزوسپرمی و عقیمی ایجاد می شود. فقدان دوطرفه مجرای دفران یکی از تظاهرات نادر CF است، ولی در برخی از بیماران مذکر، مکن است تنها ویژگی باشد که احتمال جهش زمینهای مکن است تنها ویژگی باشد که احتمال جهش زمینهای

سير باليني

تنها چند بیماری معدود در دوران کودکی از لحاظ تظاهرات بالینی مشابه CF هستند (شکل $^+$ -۷). تقریباً $^+$ - $^-$ 0 موارد در زمان تولد تشخیص داده می شوند که آن هم به علت ایلوس مکونیوم می باشد. نارسایی لوزالمعده برون ریز در اغلب مکونیوم می بیماران مبتلا به CF رخ می دهد و با جهش «شدید» در هر دو آلل همراه است (مثلاً $^-$ 05/8/ $^-$ 0)، در حالی که $^-$ 0 می دو آلل همراه است (مثلاً $^-$ 06/8/ $^-$ 0)، در حالی که $^-$ 0 می دو جهش «شدید» و یک جهش حفیف $^-$ 1 میماران با یک جهش «شدید» و یک جهش خفیف $^-$ 1 دو جهش: «خفیف» $^-$ 1 تا حدی عملکرد لوزالمعده خود را حفظ می کنند و نیاز به جایگزینی آنزیم ندارند



شمکل ۶-۷ ریههای بیماری که به علت فیبروز کیستیک فوت شده است. انسداد گسترده به وسیله موکوس و گشاد شدن درخت تراکئوبرونشیال واضح است. پارانشیم ریوی با ترکیبی از ترشح و پنومونی جامد شده است؛ تغییر رنگ سبز به علت عفونت سودومونایی است.

(فنوتیپ لوزالمعده کافی'). نارسایی لوزالمعده با سوءجذب پروتئین و چربی و افزایش دفع مدفوع همراه است. تظاهرات سوءجذب (از جمله مدفوع حجیم بدبو، اتساع شکمی و کاهش وزنگیری) در اولین سال زندگی ظاهر میشوند. سوءجذب چربی سبب کمبود ویتامینهای محلول در چربی شده و به ایبجاد تظاهرات کمبود ویتامینهای A D و A منجر میشود. کاهش پروتئین میتواند آنقدر شدید باشد که سبب خیز عمومی شود. اسهال مداوم سبب بیرونزدگی رکتوم در ۱۰٪ کودکان مبتلا به اسهال مداوم سبب بیرونزدگی رکتوم در ۱۰٪ کودکان مبتلا به همراه نیست و بهطور کلی، این افراد رشد و تکامل عالی دارند. مرخلاف نارسایی برونریز، نارسایی درونریز (مانند دیابت) در برخلاف نارسایی برونریز، نارسایی درونریز (مانند دیابت) در دوره بیماری دیده میشود.

عوارض قلبی ریوی از جمله سرفه مزمن، عفونت ریوی مداوم، بیماری انسداد ریوی و قلب ریوی Y شایع ترین علل مرگ (تقریباً A مرگومیر) در بیماران مبتلا به Y در بیمارانی هستند که در اکثر مراکز Y در ایالات متحده مراقبت پیگیرانه داشته اند. تا سن Y سالگی، Y بیماران دچار Y کلاسیک

²⁻ corpulmonale

دچار عفونت س. آثرو ژبنوزا و ۳/۵٪ دچار ب. سپاسیا میگردند. با استفاده غیراختصاصی از آنتی بیوتیکها به منظور پیشگیری از عفونت استافیلوکوک، سوشهای مقاوم پسودوموناس در بسیاری بیماران به وجود آمدهاند. بیماری کبدی قابل ملاحظه در شرح حال طبیعی به طور دیررس وجود دارد و قبلاً این عارضه تحت الشعاع درگیری ریوی و پانکراسی قرار میگرفت اما امروزه، با افزایش امید به زندگی، بیماری کبدی نیز توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. در حقیقت، پس از عوارض قلبی ـ ریوی و ناشی از پیوند، بیماری کبدی سومین علت شایع مرگ در بیماران CF است. توالی یابی گستر ده تر DNA نشان داده است که طیف بیماریهایی که در اثر جهشهای CFTR رده زایا به وجود مى آيند (چه دو اَللي يا در حاملين هتروزيگوت) وسيعتر از بیماری چندسیستمی "کلاسیکی" است که قبلاً شرح داده شد. به عنوان مثال، امروزه شناخته شده است که بعضی بیمارانی که از کودکی از دورههای مکرر درد شکمی و پانکراتیت رنج میبرند (كه قبلاً در دسته پانكراتيت مزمن "ايديوپاتيك" قرار ميگرفتند)، واریانهایی از CFTR دو آللی را حمل میکنند که با CF "كالاسيك" تفاوت دارد. بيماراني كه با پانكراتيت ايزوله يا نبود دوطرفه وازدفران تظاهر می یابند در دسته "CFTR-opathies" قرار می گیرند. به صورت مشابهی، مطالعات نشان دادهاند که حاملین CF که در ابتدا فرض می شد که بی علامت هستند، در طول زندگی، به احتمال بیشتری به بیماری ریوی مزمن (به خصوص برونشکتازی) و پولیپهای سینوسی بینی مکرر دچار می شوند. در اغلب موارد، تشخیص CF براساس افزایش مداوم غلظت الكتروليتهاي عرق گذشته مي شود (اغلب مادر بيماري کودک خود را به علت شور بودن وی تشخیص می دهد). یافتههای بالینی شاخص (بیماری سینوسی ـ ریوی و تظاهرات گوارشی) یا شرح حال خانوادگی نیز تشخیص را مطرح میکنند. توالى يابى ژن CFTR نيز «استاندارد طلايى» تشخيص است. بنابراین در بیمارانی که یافتههای بالینی یا شرح حال خانوادگی (یا هر دو مورد) را دارند، تشخیص مطرح شده و تجزیهٔ ژنتیکی باید انجام شود.

در زمینهٔ درمان عوارض حاد و مزمن CF، پیشرفتهای مهمی رخ داده است شامل داروهای ضد میکروبی قوی تر، جایگزین آنزیم پانکراس، و پیوند دوطرفه ریه. دو نوع داروی مهم جدیدی که در واریانهای خاص CFTR منجر به افزایش عملکرد پروتئین CFTR میشوند، به تأیید رسیدهاند. به عنوان مثال، گروهی از داروهایی که "قوی کننده" " CFTR نامیده میشوند، در تعداد کمی از بیماران CF را (حدود ۳٪ تا ۵٪) که دچار جهش G155D هستند، استفاده می شود. در این واریان، دچار جهش G155D هستند، استفاده می شود. در این واریان، در تعملکرد ناقص با میزان طبیعی در غشای سلولی

حضور دارد؛ این داروهای خوراکی، به صورت نسبی، عملکرد حیاتی انتقال یون را به کانال ناقص برمی گرداند. داروی تأییدشده دیگری، دربردارندهٔ دو دارو است: یک قوی کننده که قبلاً ذکر شد و داروی دیگری که انتقال پروتئین ناقص را به غشای سلولی افزایش می دهد. هنوز زود است که تأثیر داروهای مولکولی نوظهور بر پیش آگهی و بقای بیماران مشخص گردد. به صورت کلی، بهبود درمان CF، میانهٔ امید به زندگی را به ۴۰ سال افزایش داده است و به صورت پایداری، در حال تغییر یک بیماری کشنده در زمان کودکی به بیماری مزمن بزرگسالان بیماری کشنده در زمان کودکی به بیماری مزمن بزرگسالان است.

خلاصه

فيبروز كيستيك

- CF یک بیماری اتوزومی مغلوب است که به علت جهش ژن *CFTR. که کدکنندهٔ* تنظیم کننده پروتئین خلال غشایی است رخ می دهد.
- نقص اصلی در انتقال یون کلر است که سبب غلظت بالای نمک عرق می شود و ترشحات چسبناک مجرایی در راههای گوارشی و تنفسی ایجاد می کند، رخ می دهد.
- جهشهای CFTR ممکن است شدید $(\Delta F508)$ باشد و به بیماری چند دستگاهی منجر شود و یا خفیف بوده به انتشار محدود بیماری با شدت کم منتهی شود.
- تظاهرات قلبی ریوی شایع ترین علت مرگومیر هستند، عفونتهای ریوی به ویژه با گونههای بور خولادریا سودومونا مقاوم شایع میباشند. برونشکتازی و نارسایی قلبی راست آ از عوارض بلندمدت هستند.
- نارسایی لوزالمعده بسیار شایع است؛ عقیمی که به علت فقدان دوطرفه مادرزادی مجرای دفران رخ میدهد، مشخصهٔ CF در بزرگسالان مبتلا است.
- بیماری کبدی، از جمله سیروز به علت افـزایش طـول
 عمر در حال شایع شدن است.
- درمانهای مولکولی که انتقال یا پایداری پروتئین
 CFTR جـهشیافته را بـهبود میبخشند در درمان
 بیمارانی باآللهای خاص سودمند است.

بیماریهای ایجاد شده توسط جهشهایی در ژنهای کدکننده پروتئینهای آنزیمی

فنيل كتو نوري

PKU در اثر جهشهایی که منجربه کمبود شدید آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز (PAH) می شود به وجود می آید. یک نفر در هر می ازد. ایم در نزاد سفیدپوست را گرفتار می سازد. شکل، موسوم به فنیل کتونوری (PKU) کلاسیک، در افراد اسکاندیناوی تبار کاملاً شایع بوده و مشخصاً در جمعیت آمریکای های آفریقایی تبار و یهودیان نادر است.

هوموزیگوتهای مبتلا به این اختلال اتوزومی مغلوب به طور كالاسيك دچار فقدان شديد فنيل آلانين هيدروكسيلاز (PAH) مىباشند، كه اين امر به [بروز] هيپرفنيل آلانينمى و PKU منجر می شود. شیرخواران مبتلا در بدو تولد طبیعی بوده اما ظرف چند هفته سطح بالاروندهای از فنیل آلانین پلاسما پیدا مىكنند، كه به طريقى تكامل مغز را مختل مىنمايد. معمولاً تا پیش از ۶ ماهگی عقبماندگی شدید ذهنی کاملاً آشکار میشود؛ کمتر از ۴٪ از کودکان فنیلکتونوریک درمان نشده مقادیر IQ بالاتر از ۶۰ دارند. حدود یک سوم از این کودکان هرگز قادر به راهرفتن نمی باشند، و دوسوم نمی توانند حرف بزنند. تشنج، سایر ناهنجاریهای نورولوژیک، کاهش پیگمانتاسیون مو و پوست، و اگزما در کودکان درمان نشده، اغلب با عقبماندگی ذهنی همراه میباشند. با محدودکردن دریافت فنیلآلانین در اوایل عمر مى توان از بروز هيپر فنيل آلانينمى و عقب ماندگى ذهنى حاصله جلوگیری نمود. از این رو، تعداد زیادی از روشهای غربالگری، به طور معمول جهت ردیابی PKU در دوره زمانی بالافاصله پس از تولد، انجام مي شوند.

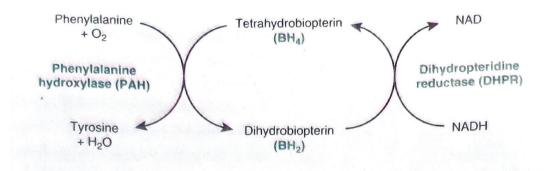
بسیاری از زنان مبتلا به PKU که از لحاظ بالینی سالم هستند و در اوایل عمر با رژیم غذایی درمان شدهاند به سنتولید مثل می رسند. بیشتر آنها هیپرفنیل آلانینمی چشمگیری دارند چرا که درمان با رژیم غذایی پس از رسیدن به بزرگسالی قطع می شود (بین -9-40). کودکانی که از چنین زنانی متولد می شوند از نظر ذهنی عقبمانده و میکروسفال بوده و -90 بیماری قلبی مادرزادی دارند، حتی اگر خود این شیرخواران هتروزیگوت باشند. این سندرم، موسوم به -90 مادرزادی، از اثرات تراتوژنیک فنیل آلانین و یا متابولیتهای آن که از جفت گذشته و بر اعضای خاص جنینی در حال تکامل اثر می گذارد با سطح فنیل آلانین مادری ارتباط دارد. از این رو واجب است که محدودیت فنیل آلانین تغذیه ای قبل از بارداری آغاز شود و در طول دوره بارداری ادامه یابد.

ناهنجاری بیوشیمیایی موجود در PKU ناتوانی در تبدیل فنیلآلانین به تیروزین میباشد. درکودکان طبیعی، کمتر از ۵۰٪ از دریافت غذایی فنیلآلانین برای ساخت پروتئین لازم است. بقیه توسط نظام فنیل آلانین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل میگردد (شکل ۷-۷). هنگامی که متابولیسم فنیلآلانین به علت فقدان فنیلآلانین هیدروکسیلاز دچار وقفه میشود، مسیرهای فرعی شانت وارد معرکه شده و چندین ماده بینابینی به بار میآورند که به مقادیر زیاد در ادرار و در عرق دفع میشوند. این مواد یک بوی قوی موش یا ماندگی به شیرخواران مبتلا میدهند. گمان میرود که مازاد فنیلآلانین یا متابولیتهای آن در ایجاد آسیب مغزی در PKU مؤثر میباشند. فقدان همزمان در ایجاد آسیب مغزی در PKU مؤثر میباشند. فقدان همزمان تیروزین (شکل ۷-۷)، یک پیشساز ملانین، مسؤول رنگ تیروزین (شکل ۷-۷)، یک پیشساز ملانین، مسؤول رنگ

در سطح مولكولي، تقريباً ۵۰۰ ألل جهشيافته از ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز شناسایی شدهاند، که تنها برخی از أنها باعث كمبود شديد در اين أنزيم مى شوند. شيرخواران با جهشهایی که منجر به فقدان عملکرد فنیل آلانین هیدروکسیلاز می شود خصوصیات کلاسیک PKU را نشان میدهند، در حالی که آنها که فعالیت باقی مانده دارند با بیماری خفیفتر نشان داده می شوند یا بی علامت هستند که به آن هيپرفنيل آلانينمي خوش خيم گفته مي شود. به دليل أللهاي متعدد مسبب بیماری در ژن فنیل آلانین هیدروکسیلاز، تشخیص مولکولی امکان پذیر نیست و اندازه گیری سطوح سرمی فنيل آلانين براي افتراق هييرفنيل آلانينمي خوش خيم از PKU ضروری می باشد. معمولاً این سطوح در PKU ۵ برابر (یا بیشتر) بالاتر از سطوح طبیعی است. زمانی که یک تشخیص مولکولی داده شود، جهش خاصی که سبب PKU شده قابل ردیابی است. با این اطلاعات، آزمون ناقل بودن اعضای در معرض خطر خانواده قابل اجرا است. امروزه درمان جایگزینی آنزیم به عنوان روشی برای کاهش سطوح فنیل اَلانین در حال گردش در بیماران مبتلا به PKU کلاسیک مطرح است. أنزیم جایگزینی که فنيل الانين امونياك لياز (يا PAL) ناميده مي شود، فنيل الانين اضافی را به آمونیاک وسایر متابولیتهای غیر رسمی تبدیل مي کند.

از آنجا که ۹۸٪ موارد PKU وابسته به جهش در PAH هستند، تقریباً ۲٪ از ناهنجاری در ساخت و یا بازیافت کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین (شکل ۷-۷) ناشی میشوند. شناسایی این اشکال متفاوت PKU از نظر بالینی حائز اهمیت است، زیرا آنها را نمی توان با محدودکردن فنیل آلانین در رژیم غذایی درمان

¹⁻ Intelligence quotients



نظام فنيل آلانين هيدر وكسلاز. شکل ۷-۷

نـمود، بـلکه بـه مکـملهایی مانند تـتراهـیدروبیوپترین، پیش سازهای انتقال دهندههای عصبی خاص، و فولیک اسید نیز نیاز دارند.

خلاصه

فنبلكتونوري

- فنيل كتونورى يك اختلال وراثتي اتوزوم مغلوب است که به علت فقدان آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز و در نتیجه ناتوانی در متابولیزه کردن فنیل آلانین ایجاد می شود.
- تظاهرات بالبني PKU درمان نشده شامل عقب ماندگي ذهنی شدید، تشنج و کاهش پیگمانتاسیون پوستی است که با محدودکردن دریافت فنیل آلانین رژیم غذایی قابل پیشگیری است.
- سماران مؤنث مبتلا به PKU که درمان رژیمی را قطع می کنند، نوزادانی عقب مانده با نقایص نورولوژیک و ناهنجاری به دنیا می آورند که علت آن عبور فرآوردههای فنیل آلانین از جفت است.

كالاكتوزمي

گالا کتوزمی یک اختلال اتوزومی مغلوب متابولیسم گالا کتوز است که در اثر جهش در ژن رمزگذاریکننده آنزیم گالاکتوز – ۱ –فسفات یوریدیل ترانسفراز (GALT) رخ میدهد و با شیوع یک نفر در هر ۶۰,۰۰۰ نفر تولد زنده دیده می شود. در حالت طبیعی لاکتوز، کربوهیدرات اصلی شیر پستانداران، در پرزهای ریز^۲ روده توسط لاکتاز به گلوکز و گالاکتوز شکسته می شود. سپس گالاکتوز طی چند مرحله به گلوکز تبدیل می شود، که در یکی از این مراحل

أنزيم كالاكتوز-١-فسفات اوريديل ترانسفراز (GALT) موردنياز است. فقدان این آنزیم در نتیجه جهشهای هموزیگوس در ژن کدکننده GALT مسؤول [بروز] گالاکتوزمی است. در نتیجه این فقدان ترانسفراز، گالاکتوز ۱۰ فسفات و سایر متابولیتها، شامل گالاکتیتول"، در بسیاری از بافتها، شامل کبد، طحال، عدسی چشم، کلیه و قشر مغز، انباشته می گردند.

كبد، چشمها و مغز سنگيني اين آسيب را بر دوش ميكشند. هیاتومگالی که زود پدیدار می شود عمدتاً به علت تغییر چرب کبد می باشد، اما با گذشت زمان تشکیل گسترده جوشگاه که شباهت نزدیکی به سیروز ناشی از سوءمصرف الکل دارد ممکن است متعاقباً بر أن افزوده شود (فصل ۱۶). كدورت عدسي (كاتاراكت) ایجاد می شود. این امر احتمالاً بدان علت است که عدسی، همچنان که گالاکتیتول (که توسط مسیرهای متابولیک جایگزین تولید می شود) انباشته شده و تونیسیته آن را افزایش می دهد، آب جذب کرده و متورم می گردد. تغییرات غیراختصاصی، شامل ازدسترفتن سلولهای عصبی، گلیوز ، و خیز، در دستگاه عصبی مرکزی پدیار میشوند. هنوز هیچگونه درک روشنی از مکانیسم آزار رساندن به کبد و مغز وجود ندارد.

این شیرخواران تقریباً از همان بدو تولد رشد نمی کنند. استفراغ و اسهال ظرف چند روز پس از [شروع] خوردن شير پدیدار میشوند. زردی و هیاتومگالی معمولاً طی هفته اول عمر آشکار می شوند. انباشت گالاکتوز و گالاکتوز ۱۰- فسفات در کلیه، نقل و انتقال اسید آمینه را مختل می کند، که این امر به آمینواسیدوری 0 منجر می شود. افزایش فراوانی سیتی سمی برق آسای ناشی از اشریشیا کولی وجود دارد. تشخیص گالاکتوزمی با کاهش قندهای موجود در ادرار به جز گلوکز مورد ظن قرار

^{1 -} galactosemia

²⁻ microvilli

³⁻ galactitol

⁴⁻ gliosis

⁵⁻ aminoaciduria

می گیرد، ولی آزمونهایی که به طور مستقیم کاهش ترانسفراز را در لکوسیتها و گلبولهای قرمز شناسایی می کنند قابل اعتمادترند. تشخیص به وسیله روشهای تعیین فعالیت GALT در سلولهای کشت شده مایع آمنیوتیک با تعیین سطوح گالاکتیتول در Supernatant مایع آمنیوتیکی امکان پذیر است. با حذف زودرس گالاکتوز از رژیم غذایی دستکم در ۲ سال اول عصر، می توان از آبروز] بسیاری از تغییرات بالینی و ریختشناختی جلوگیری نمود. کنترلی که بلافاصله بعد از تولد ریختشناختی می شود از کاتارکت و آسیب کندی حلوگیری می کند و

اول عــمر، مــی توان از [بــروز] بســیاری از تــغییرات بــالینی و ریخت شناختی جلوگیری نـمود. کنترلی که بلافاصله بعد از تـولد ایجاد می شود از کاتارکت و آسیب کـبدی جلوگیری مـیکند و تکامل تقریباً طبیعی را امکان پذیر می سازد. هرچند هم اکـنون ثابت شده است که حتی با محدودیتهای تغذیهای بیماران بـا سن بالاتر به طور شایع دچار اختلالات گفتار و نارسایی گناد (به ویژه نارسایی زودرس تخمدان) و به طور کمتر شایع شریاط آتاکسیک می شوند.

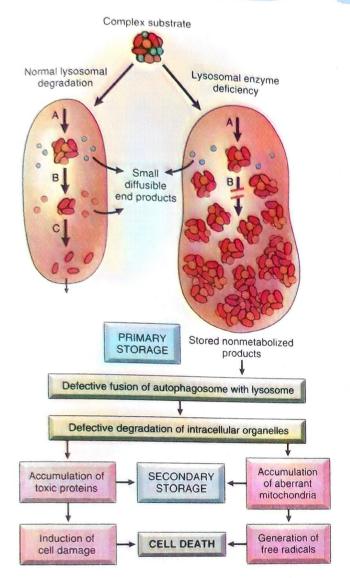
خلاصه

كالاكتوزمي

- گالا کتوزمی به علت فقدان ارثی گالا کتوز ۱ فسفات اوریدیل ترانسفراز ایجاد میشود که به تجمع گالا کتوز ۱ - فسفات و فر آوردههای آن در بافت می انجامد.
- تظاهرات بالینی شامل زردی، آسیب کبدی، کاتاراکت،
 آسیب عصبی، استفراغ و اسهال و سپسیس اشریشیا
 کولی است. محدودیت گالاکتوز رژیم غذایی از این
 عوارض جلوگیری میکند.

بیماریهای زفیرهای لیزوزومی

لیزوزومها، که دستگاه گوارشی سلول هستند، حاوی انواع آنزیمهای هیدرولیتیک میباشند که در تجزیه سوبستراهای پیچیده، از قبیل اسفنگولیپیدها و موکوپلیساکاریدها، و تبدیل آنها به فرآوردههای نهایی محلول دخالت دارند. این مولکولهای بزرگ ممکن است از تخریب و جایگزینی اندامکهای درون سلولی که ازطریق اتوفاژی وارد لیزوزومها میگردند مشتق شده یا اینکه ممکن است ازطریق فاگوسیتوز از بیرون از سلولها یا اینکه ممکن است ازطریق فاگوسیتوز از بیرون از سلولها سوبسترای آن ناقص باقی میماند، که این امر به انباشت متابولیتهای نامحلول نسبتاً تجزیهشده در درون لیزوزمها منجر میشود (شکل ۸-۷). این فرایند، ذخیره اولیه نامیده میشود. لیزوزومهای پر شده از ماکرومولکولهای هضم نشده، به اندازه کافی بزرگ و متعدد میشوند که با عملکردهای طبیعی سلول



شمکل ۸-۷ نمودار ترسیمی نشاندهنده بیماریزایی بیماریهای ذخیرهای لیزوزومی. در مثال نشان داده شده، یک سوبسترای پیچیده در حالت طبیعی توسط یک رشته آنزیمهای لیزوزومی (A,B,C) به فرآوردههای نهایی محلول تجزیه می شود. اگر کمبود یا سوء کارکرد یکی از این آنزیمها وجود داشته باشد (مثلاً، B)، کاتابولیسم ناقص بوده و مواد بینابینی نامحلول در لیزوزومها انباشته می شوند. علاوه بر ذخیره اولیه، در اثر اتوفاژی ناقص، ذخیره ئانویه و اثرات سمی ایجاد می شود.

تداخل پیدا میکنند. از آنجا که عملکرد لیزوزومی برای اتوفاژی نیز ضروری است، اتوفاژی مختل منجر به ذخیره ثاتویه سوبستراهای اتوفاژیک (مانند پروتئینهای پلییوبیکوئینه و میتوکندریهای کهنه و فرسوده) میشوند. نبود این مکانیسم کنترل کیفیت، منجر به تجمع میتوکندری با عملکرد مختل میشود که میتواند منجر به تولید رادیکالهای آزاد و آپوپتوز شود.

¹⁻ lysosomal storage diseases

تقریباً ۶۰ بیماری دخیرهای لیزوزومی شناسایی شدهاند، که هر یک در نتیجه فقدان عملکردی یک آنزیم لیزوزومی خاص یا پروتئینهایی که در عملکرد آنها نقش دارند رخ میدهند. بیماریهای متعدد دخیرهای لیزوزومی را میتوان براساس ماهیت بیوشیمیایی سوبستراهای مربوطه و متابولیتهای انباشته شده به مقولههایی کلی تقسیم نمود ولی یک تقسیمبندی عالی تر نیز بر پایه نقص مولکولی زمینهای وجود تقسیمبندی عالی تر نیز بر پایه نقص مولکولی زمینهای وجود دارد (جدول ۳-۷). در هر گروه چندین فقره وجود دارند که هر یک از آنها از کمبود یک آنزیم خاص ناشی میشوند.

با این که شیوع ترکیبی اختلالات ذخیره لیزوزومی (LSD) در حدود یک در هر ۲۰۰۰ تولد زنده است، اختلال عملکرد لیزوزومی ممکن است در اتبولوژی بیماریهای شایع دیگری نیز دخیل باشد. به عنوان مثال، عامل خطر ژنتیکی مهمی برای ابتلا به بیماری پارکینسون، حالت حاملی بیماری گوشه است وتقریباً تمام بیماران مبتلا به گوشه، دچار پارکینسون میشوند. نیمن پیک C، بیماری LSD دیگری است که منجر به افزایش خطر ابتلا به آلزایمر میشود. این ارتباطات از چند عملکردی لیزوزوم ناشی میشوند. به عنوان مثال، لیزوزوم نقش مهمی در (۱) ایمنی (با انتقال با اتوفاگوزوم)؛ (۲) ایمنی (با انتقال فاگوزوم)؛ و (۳) ترمیم غشا (با انتقال به غشای پلاسمایی) ایفا میکند.

الالالات الالالات الالالات المعمولاً کشنده هستند و مبتلایان، اختلالات نورولوژیک شدیدی دارند که از کودکی شروع می شود. مطالعات نشان دادهاند که CIهای نورودژنراتیو متعددی، منجر به اختلال تنظیم سیستم ایمنی نیز می شوند. به عنوان مثال، سرکوب ایمنی در بیماری گوشه و موکوپلی ساکاریدوز VII دیده می شود، در حالی که در نیمن پیک نوع C1، افزایش فعالیت سیستم ایمنی مشاهده می شود. اساس مکانیکی ارتباط با تغییرات ایمونولوژیک در دست بررسی است.

علی رغم این پیچیدگی، تظاهرات اختصاصی در اغلب بیماریهای این گروه شایع و مشترک است:

- انتقال اتوزومي مغلوب
- درگیری غالب در شیر خواران و کودکان کمسن
- ذخیره واسطههای نامحلول در دستگاه فاگوسیتی تکهستهای که منجر به بزرگی کبد و طحال می گردد
 - درگیری شایع CNS با آسیب عصبی همراه
- اختلال عملکرد سلولی که نه تنها به علت ذخیرهٔ مواد هضم شده بلکه به علت آبشار وقایع ثانویه از جمله فعالیت ماکروفاژها و آزادشدن سیتوکینها ایجاد می شود.

اکثر این بیماریها بسیار نادر بوده، و شرح مفصل آنها را بهتر است به متنها و گزارشهای تخصصی منتقل کنیم. تنها تعداد کمی از بیماریهای شایعتر در اینجا مدنظر قرار داده میشوند.

بیماری تی ـ ساکس (گانگلیوزیدوز $^{\text{T}}GM2$: کـمبود زیرواحد بتای هگزوز آمینیداز $^{\text{T}}$)

مشخصه گانگلیوزیدوزها انباشت گانگلیوزیدها، عمدتاً در مغز، در نتیجه کـمبود یک آنـزیم کـاتابولیک لیـزوزومی است کـه ایـن گلیکولیپیدها را تجزیه میکند. برحسب گـانگلیوزید درگـیر، ایـن اختلالات را به مقولههای GM1 و GM2 ردهبـندی میکنند. مشخصه بیماری تی ـ ساکس، که با اختلاف زیاد شایع ترین همه گانگلیوزیدوزها است، بروز جهش و در نتیجه کمبود زیرواحد β از آمینید از Aمی باشد، آنزیمی که برای تجزیه GM2 ضروری است. بیش از ۱۰۰ جهش شناسایی شدهاند؛ اکثر این جهشها بر چین خوردن پروتئینها و یا جابجایی داخل سلولی آنها تأثیر میگذارند. بیماری تی ـ ساکس، همانند سایر لیپیدوزها، بیش از همه در میان آنها فراوانی حـاملین هـتروزیگوت ۱ در ۳۰ برآورد می شود. با برآورد سطح هگزوزآمینیداز در سرم و یا آنالیز اسکماد ردیابی میودیان هـتروزیگوت ۱ در ۳۰ میتوان هـتروزیگوت ۱ در ۳۰ میتوان هـتروزیگوتها را به گونهای قابل اعتماد ردیابی

در نبود هگزوزآمینیداز A، گانگلیوزید GM2 در بسیاری از بافتها (مانند قلب، كبد، طحال، سيستم عصبي) تجمع مي يابند، اما دخالت نورونها در سیستمهای عصبی اتونوم و مرکزی و شبكيه، تصوير باليني غالب را تشكيل مي دهد. ذخيره GM2 در درون نورونها، استوانههای آکسونی اعصاب، و سلول های گلیال موجود در سراسر دستگاه عصبی مرکزی رخ میدهد. سلولهای مبتلا متورم، و گاهی کف آلوده به نظر می رسند (شکل ۹۸-۷). بررسی با میکروسکوپ الکترونی وجود یک ارایش فضایی پیچخورده را در درون لیزوزمها برملا میسازد که لایههای غشاء را به صورت پوست پیازی شکل می دهند (شکل ۷-۹B). این تغییرات آناتومیک در سراسر دستگاه عصبی مرکزی (شامل نخاع)، اعصاب محیطی و دستگاه عصبی خودمختار یافت می شوند. معمولاً شبکیه نیز درگیر می شود که در آن رنگ پریدگی ای که توسط سلول های گانگلیونی در محیط شبکیه ایجاد می شود، یک لکه متمایز "قرمز اَلبالویی" در ماکولای مرکزی کمتر تحت تأثیر قرار گرفته ایجاد میکند.

²⁻ G_{M2} gangliosidosis

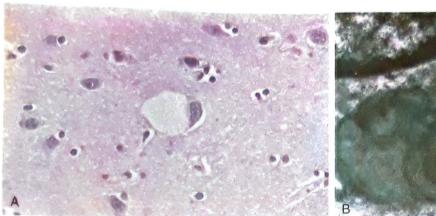
¹⁻ Tay-sachs disease

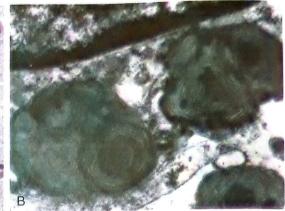
³⁻ Tay-sachs disease

جدول ۱-۷ بیماری دخیرهای لیزو		
بيمارى	نقص أنزيمي	متابولیتهای تجمعی عمده
گلیکوژنوز، بیماری پومپه نوع ۲	گلوکوزیداز (لیزوزومال گلوکوزیداز) $-$ ۴،۱- $lpha$	گلیکوژن
اسفنگوليپيدوزها		
GM1 گانگليوزيدوز	گانگلیوزید eta - گالاکتوزیداز GM1	GM1 گانگلیوزید، الیگوساکاریدهای حاوی گالاکتوز
نوع ۱، شیرخوارگی، عمومی		
نوع ۲، جوانی		
GM2 گانگلیوزیدوز		
بیماری تای ـ ساکس	lpha هگزوز آمینیداز، زیرگروه	GM2 گانگلیوزید
بیماری ساندهوف	etaهگزوزاًمینیداز، زیرگروه	GM2 گانگلیوزید ـگلوبوزید
${ m A}eta$ گانگلیوزیدوز واریان GM2	پروتئین فعالکنندهٔ گانگلیوزید	GM2 گانگليوزيد
سولفا تيدوزها	,	
لكوديستروفى متاكروميك	آريلسولفاتاز A	سولفاتيد
نقص چند سولفاتاز	آريل سولفاتاز C ،B ،A؛ استروئيد سولفاتاز؛	سولفاتید، استروئید سولفات، هپاران سولفات، درماتان
	ایدورونات سولفاتاز؛ هپاران N- سولفاتاز	سولفات
بیماری کرب	گالاکتوزیل سرامیداز	گالاکتوسربروزید
بیماری فابری	$_{lpha}$ گالاکتوزیداز $_{lpha}$	سرامید تریهگزوسید
بیماری گوشه	گلوکوسربروزیداز	۔ گلوکوسربروز ید
بیماری نیمن پیک: نوع A و B	اسفنگومیلیناز	اسفنگومیلین
موکوپلیساکاریدوزها (MPSها)		
MPSI H (هوربر)	ایدورونیداز -L- $lpha$	درماتان سولفات، هپاران سولفات
MPSII (هانتر)	- ایدورو نوسولفات سولفاتاز ۱- ایدورو نوسولفات	7 674 7 6 7
موكوليپيدوزها (MLها)	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
بــــــــــــــــــــــــــــــــــــ	نقص أنزيمهاي فسفريله كننده ضروري براي	موکو پلیساکارید، گلیکولیپید
پلیدیستروفی سودو۔هورلر	تشکیل نشانگر تشخیص مانوز -۶- فسفات؛ اسید	/ /
	ه یدرولازهایی که نشانگر تشخیص را ندارند	
	نمی توانند به سمت لیزوزومها هدف گذاری شوند اما	
	به خارج سلول ترشح میشوند	
سایر بیماریهای کربوهیدراتهای	پیچیده	
فوكوز يدوز	فوکوز یداز $lpha$	اسفنگولیپیدهای حاوی فوکوز و بخشهای
		گلیکوپروتئینی
مانوزيدوز	مانوزیداز $lpha$	الیگوسا کاریدهای حاوی مانوز
آسپار تیل گلیکوزامینوری	آسپار تیل گلیکوزامین آمیدهیدروژناز	آسپارتیل -۲-دئوکسی -۲- استامیدو ـ گلیکوزیل آمین
سایر بیماریهای ذخیره لیزوزوم		0.000
بيماري ولمن	اسید لیپاز	استرهای کلسترول، تریگلیسریدها
نقص اسيد فسفات	ليزوزومال اسيد فسفاتاز	استرهای فسفات

نخورده ۱» میگردد (فصل ۲) اگر چنین پروتئینهای بد تاخوردهای توسط چاپرونها به ثبات نرسند، سبب تجزیه

اساس آسیب مولکولی عصبی به طور کامل شناخته نشده است. از آنجا که در بسیاری موارد، پروتئین جهش یافته به طور نامناسبی تا خورده است، سبب القای پاسخ «پروتئین چین





شکل ۹-۷ سلولهای گانگلیونی در بیماری تی ـ ساکس. (A) زیر میکروسکوپ نوری، یک نورون بزرگ دارای واکو ئلهای لیپیدی واضح مشاهده می شود. (B) بیماری تی ـ ساکس. قسمتی از یک نورون در زیر میکروسکوپ الکترونی، لیزوزومهای واضحی را نشان می دهد که دارای شکل پیچ خوردهای درست زیر بخشی از هسته هستند.

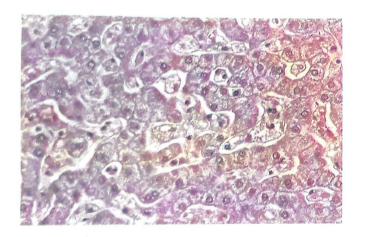
پروتئازومی شده و منجر به تجمع واسطهها و سوبستراهای سمی در نورونها میشود. این یافتهها محرک کارآزماییهای بالینی درمان مولکولی چاپرون برای بعضی واریانهای با شروع دیررس تای ـ ساکس و سایر بیماریهای منتخب ذخیرهای لیزوزوم بودهاند. این درمانها شامل استفاده از چاپرونهای صناعی میباشد که میتواند از سد خونی ـ مغزی عبور کرده و به پروتئین جهش یافته منتقل شوند، و خم شدن صحیح آن را امکانپذیر سازند. به این ترتیب آنزیم عملکردی کافی حفظ شده و اثرات خطای ذاتی را پوشش میدهد.

در اشکال شایع و حاد بیماری تی ـ ساکس، نوزاد در هنگام تولد سالم است اما در سن 8-7 ماهگی ضعف حرکتی آغاز می شود و به دنبال عقبماندگی ذهنی، کوری، و اختلالات شدید کارکرد نورولوژیک که منجر به مرگ حتمی ظرف Υ یا Υ سال می گردند، ظاهر می گردند.

B بیماری نیمن _ پیک انواع A و

این دو دسته مرتبط با یکدیگر با کمبود اولیه اسید اسفنگومیلیناز و در نتیجه تجمع اسفنگومیلین مشخص میشوند. همانند بیماری تای ساکس، بیماری نیمن پیک نوع A و B در یهودیهای اشکنازی شایع است. ژن اسید اسفنگومیلیناز مربوط به کروموزوم اکروموزوم است که در اثر خاموش شدن فراژنتیکی ژن پدری (که در ادامه بحث خواهد شد)، به صورت ترجیحی از کروموزوم مادری بیان میشود.

در نوع A، کمبود شدید اسفنگومیلیناز وجود دارد و تبدیل اسفنگومیلین به سرامید و فسفوریل کولین مختل شده است. اسفنگومیلین اضافی در همه سلولهای فاگوسیتیک و نورونها



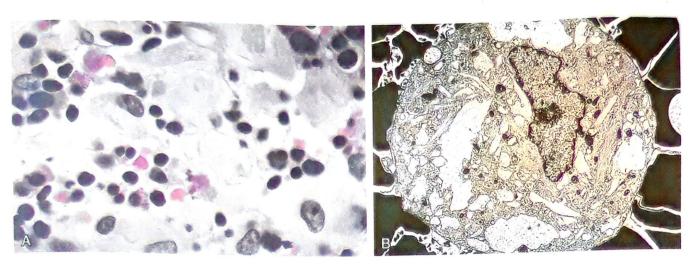
شعکل ۱۰-۷ بیماری نیمن پیک در کبد. سلولهای کبدی و کوپفر نمای مهآلود و واکوئله دارندکه به علت رسوب چربی است.

تجمع می یابد. ما کروفاژها از قطرات یا ذرات این لیپید پیچیده پر شده و از این امر یک حالت واکوئلی ظریف یا کف آلودگی به سیتوپلاسم می بخشد (شکل ۱۰–۷). مطالعات میکروسکوپ الکترونی ثابت کرده است که واکوئلها لیزوزومهای ثانویه را می بلعند. این لیزوزومها اغلب حاوی اجسام سیتوپلاسمی غشایی یاداًور اشکال میلینی لایه لایه و متحدالمرکز هستند که گاهی یاداًور اشکال میلینی لایه لایه و متحدالمرکز هستند که گاهی اجسام "گورخری ۱" نامیده می شوند. به علت بالابودن محتوای سلولهای بیگانه خوار، اند امهایی که شدیدتر از همه مبتلا می شوند عبارتند از طحال، کبد، مغز استخوان، گرههای لنفی، و ریهها. بزرگی طحال ممکن است چشمگیر باشد. به علاوه، تمام دستگاه بررگی طحال ممکن است چشمگیر باشد. به علاوه، تمام دستگاه عصبی مرکزی، شامل نخاع و عقدهها"، در این فرآیند مصیبتبار

2- zebra bodies

¹⁻ Niemann-Pick disease

³⁻ ganglia



شعکل ۷-۱۱ بیماری گوشه با درگیری مغز استخوان. A. سلولهای گوشه با سیتوپلاسم گرانولر حاوی چربی فراوان. B. نمای میکروسکوپ الکترونی سلولهای گوشه حاوی لیزوزومهای کشیده.

و بی چون و چرا گرفتار می شود. نورون های مبتلا به علت ذخیره لیپیدها بزرگ و واکوئله می باشند. این نوع خود را در شیرخوارگی با بزرگی شدید احشا و و خامت شدید نورولو ژبک نشان می دهد. مرگ معمولاً ظرف ۳ سال نخست عمر رخ می دهد. در مقایسه، بیماران مبتلا به واریان نوع ۵، که در اثر اسفنگومیلیناز جهش یافته با فعالیت کم باقی مانده به وجود می آید، ارگانومگالی دارند اما تظاهرات نورولوژیک دراین بیماری دیده نمی شود. می توان از برآورد فعالیت اسفنگومیلیناز در لکوسیتها یا فیبروبلاستهای کشت شده برای تشخیص موارد مشکوک، و نیز فیبروبلاستهای کشت شده برای تشخیص موارد مشکوک، و نیز برای ردیابی حاملین استفاده نمود. تشخیص پیش از تولد از طریق بررسی های آنزیمی یا آنالیز کاوشگر کامکان پذیر می باشد.

بیماری نیمن _ پیک نوع C

با اینکه سابقاً تصور می شد که این نوع بیماری وابسته به انواع A و B است اما اکنون مشخص شده است که سطوح بیوشیمیایی و مولکولی نوع C (NPC) از سایر انواع متفاوت و خود بیماری نیز شایع تر از مجموع شیوع نوع A و B می باشد. جهش در دو ژن مرتبط NPC1 و NPC2 سبب این بیماری می شود و جهش NPC1 مسئول اکثر موارد بیماری می باشد. برخلاف اغلب دیگر بیماریهای ذخیرهای لیزوزومی، NPC به علت نقص اولیه در NPC بیماریهای ذخیرهای لیزوزومی، NPC به علت نقص اولیه در انتقال چربی است. سلولهای آسیب دیده کلسترول را نیز همانند گانگلیوزید GM1 و GM2 ذخیره می کنند، هم NPC1 و هم کانگلیوزید GM1 و MPC2 دخیره می کنند، هم NPC1 هنوز دخیلند. مرحله دقیق بیوشیمیایی متأثر سازنده ژن NPC1 هنوز دخیلند. مرحله دقیق بیوشیمیایی متأثر سازنده ژن NPC1 هنوز کاملاً مشخص نشده است. NPC از لحاظ بالینی ناهمگن

می باشد: شایع ترین شکل آن در کودکی دیده می شود و با آتاکسی، فلج نگاه عمودی فوق هسته ای، دیستوفی، اختلال تکلم و پسرفت سایکومو تور همراه است.

بیماری *گ*وشه ۲

این بیماری در نتیجه جهش در ژن کدکننده گلوکوسر بر وزیداز ایهاد می شود. این جهش، منجر به تجمع گلوکوسربروزید (واسطهای در متابوسیم گلیکویپید)، در سلولهای فاگوسیتیک تک هستهای میشود. سه نوع اتوزومی مغلوب از بیماری گوشه وجود دارند که از جهشهای آللی مجزایی حاصل میشوند. آنچه در هر سه أنها مشترك است كمبود متغير فعاليت يك گلوكوسربروزيداز است که در حالت طبیعی گروه گلوکز را از سرامید جدا میکند. در حالت طبیعی گلیکولیپیدهای مشتق از تخریب سلولهای خونی سالخورده، به ویژه اریتروسیتها، طی مراحلی پشت سرهم توسط سلولهای بیگانهخوار بدن به ویژه در کبد، طحال و مغز استخوان تجزیه می شوند. در بیماری گوشه، این تجزیه در سطح گلوکوسربروزیدها که در ماکروفاژها تجمع مییابند متوقف می شود. این بیگانه خوارها (سلولهای گوشه) گاه تا حد ۱۰۰µm بزرگ شده (به علت انباشت لیزوزومهای متسع) و یک ظاهر سیتوپلاسمی پاتوگنومونیک پیدا میکنند که بهصورت «دستمال کاغذی چروکشده» توصیف میشود (شکـل ۲-۱۱). اکـنون مشخص شده است که بیماری گوشه تنها حاصل ذخیره مواد نیست بلکه به علت فعال شدن ماکروفاژها نیز میباشد. سطح بالای سیتوکینهای مترشحه توسط ماکروفاژها از جمله

¹⁻ massive visceromegaly 2- probe

³⁻ Gaucher disease

اینترلوکینها (IL-1, IL-6) و عامل نکروز تومور (TNF) در بافتهای آسیبدیده دیده می شود.

نوع ۱، که نوع مزمن غیرنورونوپاتیک نیز نامیده می شود، مسؤول ۹۹ / ازموارد بیماری گوشه می باشد. بیماری با درگیری بالینی یا رادیوگرافیک استخوان استئوپنی، ضایعات لیتیک متمرکز و استئونکروز) در ۱۰۰–۷۰٪ موارد مشخص می شود. از دیگر مشخصههای آن ههاتواسپلنومگالی و فقدان درگیری دستگاه عصبی مرکزی است. طحال اغلب به طور وسیعی بزرگ می شود به طوری که تمام شکم را پر می کند. سلول های گوشه در طحال، کبد، گرههای لنفی و مغز استخوان یافت می شوند. جایگزینی مغز استخوان و خوردگی قشری ممکن است باعث ضایعات اسکلتی قابل رؤیت با پرتونگاری، و نیز کاهش عناصر شکلگرفته خونی شوند. تصور می شود که تغییرات استخوانی به علت سیتوکینهای ماکروفاژی باشد که در بالا به آنهااشاره شد. نوع I در یهودیان اشکتازی شایع است و برخلاف سایر انواع با طول عمر طولاني سازگار است. نوع II و III با علايم و نشانههای عصبی مشخص می شوند. در نوع II، علایم در دوران شیرخوارگی ظاهر می شوند (نوع اختلال عصبی حاد شیرخو اران) و شدیدترند، در حالی که در نوع ۱۱۱ علائم دیرتر پدیدار میشوند و خفیف تر هستند (نوع اختلال عصبی مزمن). اگرچه کبد و طحال نیز درگیر می شوند، در تظاهرات بالینی غالب نوع II و III، اختلالات عصبی شامل تشنج و زوال مغزی پیشرونده شایعتر هستند. همانگونه که قبلاً ذکر شد، جهشهای ژن گلوکوسربروزید، عامل خطر بسیار مهمی برای بیماری بارکینسون است. بیماران مبتلا به گوشه در مقایسه با جمعیت شاهد، با احتمال ۲۰ برابر بیشتر به بیماری پارکینسون مبتلا می شوند و ۵ تا۱۰ درصد از بیماران مبتلا به پارکینسون، جهشهایی در ژن رمزگذاری کننده گلوکوسربروزید از دارند. ارتباط متقابلی بین سطح این آنزیم و آلفا سیتوکلئین وجود دارد. آلفاسیتوکلئین در بیماریزایی پارکینسون دخیل است (فصل ۲۴). سطح گلوکوسربروزید در لکوسیتها یا فیبروبلاستهای کشت شده، در تشخیص و شناسایی حاملین هتروزیگوت مفید است. تست DNA نیز در جمعیتهای خاصی در دسترس است. در حال حاضر، دو دارو برای بیماری گوشه نوع I به تصویب رسيدهاند. اولي، جايگزيني أنزيم از طريق انفوزيون گلوکوسربروزید از نو ترکیب به صورت مادامالعمر است. دیگری که به درمان کاهش سوبسترا موسوم است، معرف خوراکی مهارکننده أنزيم گلوکوزيل سراميد سنتاز مي باشد. اين درمان منجر به کاهش سطوح سیستمیک گلوکوسربروزید (سوبسترای آنزیم ناقص در بیماری گوشه) می شود. کارآزمایی های بالینی تأیید کردهاند که درمان کاهش سوبسترا منجر به کاهش اندازه

کبد و طحال، بهبود شمارش سلولهای خونی، و بهبود عملکرد اسکلتی می شود. سایر درمانهای نوظهور عبارت است از ژن درمانی از طریق پیوند سلولهای بنیادی خونسازی که در بردارنده آنزیم تصحیح شده می باشند.

موكويلي ساكاريدوز

مشخصه موکوپلیساکاریدوزها (MPS) تجزیه ناقص (و بنابراین ذخیره مازاد) موکوپلیساکاریدها در بافتهای مختلف است. به خاطر بیاورید که موکوپلیساکاریدها قسمتی از ماده زمینهای را تشکیل داده و در بافتهای همبند توسط فیبروبلاستها ساخته می شوند. بیشتر این موکوپلیساکارید به درون ماده زمینهای ترشح می شوند، اما بخش معینی از آن در درون لیزوزومها تجزیه می شود. چندین آنزیم در این مسیر کاتابولیک دخالت در درون لیزوزمها است که به انباشت موکوپلیساکاریدها در درون لیزوزمها است که به انباشت موکوپلیساکاریدها از حیث تعداد از IMPS تا MPS کا از آنها از کمبود یک آنزیم خاصناشی داده شدهاند، که هر یک از آنها از کمبود یک آنزیم خاصناشی می شوند شامل درماتان سولفات می شوند شامل درماتان سولفات می باشند.

ه پاتواسپلنومگالی، بدشکلیهای اسکلتی، ضایعات دریچههای قلبی، رسوبات زیر لایه اندوتلیال به خصوص در شریانهای کرونری و ضایعات مغزی مسائل شایعی هستند که در تمام انواع MPS وجود دارند. در بسیاری از سندرمهایی که بیشتر طول میکشند ضایعات زیر لایه آندوتلیال در عروق کرونر باعث ایسکمی میوکارد میشوند، بنابراین انفارکتوس میوکارد و باعث ایسکمی میوکارد میشوند، بنابراین انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی از علل مهم مرگ هستند. اکثر آنها با زمختی اجزاء جهره، تیرگی قرنیه، خشکی مفاصل و عقبماندگی ذهنی مرتبط میباشند. دفع ادراری موکوپلیساکاریدهای انباشته شده اغلب افزایش می یابد. همه این اختلالات، به جز یکی، بهصورت بیماریهای اتوزومی مغلوب به ارث می رسند؛ مورد استثنا، سندرم هانتر ۶، یک بیماری وابسته به X مغلوب است. از این ۷ بعطور مختصر در اینجا مورد بحث قرار می گیرند.

موکوپلیساکاریدوز نوع I که به نام سندرم هرلر $^{\rm V}$ شناخته میشود به علت نقصان L- α ایدورونیداز اینجاد میشود. امید زندگانی کودکان مبتلا به سندرم هورلر -1-3 سال است و مرگ

²⁻ dermatan sulfate

¹⁻ mucopolysaccharidoses

⁴⁻ keratan sulfate

³⁻ dermatan sulfate5- dermatan sulfate

⁶⁻ Hunter syndrome

⁷⁻ Hurler syndrome

اغلب به علت عوارض قلبی اتفاق می افتد. در این بیماری انباشت در ماتان سولفات و هیاران سولفات در سلولهای دستگاه تکهسته ای بیماری انباشت تکهسته ای بیماری ماهیچه صاف جدار رگها، دیده می شود. آندوتلیوم و سلولهای ماهیچه صاف جدار رگها، دیده می شود سلولهای مبتلا متورم بوده و سیتوپلاسم شفافی دارند، که این امر از انباشت موادی در درون لیزوزومهای محتقن واکوئله ناشی می شود که از نظر رنگ آمیزی اسید پریودیک به شیف (PAS) مثبت می باشند. انکلوزیونهای لیزوزومی در نورونها نیز یافت می شوند، که این امر مسئول [بروز] عقب ماندگی ذهنی است.

MPS نوم MPS

خلاصه

بیماریهای ذخیرهای لیزوزومی

- بیماری تی ساکس به علت ناتوانی در متابولیزه کردن گانگلیوزیدهای GM2 به علت فقدان زیرواحد β گانگلیوزیدهای و GM2 به علت فقدان زیرواحد گانگلیوزید هگروزآمینیداز لیزوزومی رخ می دهد. گانگلیوزید GM2 در CNS تجمع یافته و سبب عقب ماندگی ذهنی شدید، کوری، ضعف حرکتی و مرگ در سن α - α سالگی می شود.
- بیماری نیمن ـ پیک نوع A و B به علت نقصان اسفنگومیلیناز رخ میدهد. در نوع A که شدیدتر است، تجمع اسفنگومیلین در دستگاه عصبی سبب آسیب عصبی میگردد. چربی همچنین در فاگوسیتهای کبد، طحال، مغز استخوان و غدد لنفاوی ذخیره شده و سبب بزرگی آنها میشود. در نوع B آسیب عصبی دیده نمی شود.
- بیماری نیمن ـ پیک نوع C به علت نقص انتقال کلسترول و در نتیجه تجمع کلسترول و گانگلیوزید در

- دســـتگاه عــصبی رخ مــیدهد. کــودکان مـبتلا دچــار آتاکسی، اختلال تکلم و پسرفت سایکوموتور هستند.
- بیماری گوشه به علت فقدان آنزیم لیزوزومی گلوکوسربروزید در گلوکوسربروزیداز و تجمع گلوکوسربروزید در سلولهای فاگوسیتی تکهستهای رخ میدهد. در شایع ترین نوع یعنی نوع آ، فاگوسیتهای درگیر بزرگ شده (سلولهای گوشه) در کبد، طحال و مغز استخوان تجمع یافته و سبب بزرگی کبد و طحال و خوردگی استخوانی میگردند. انواع II و III درگیریهای عصبی متغیری دارند.
- موکوپلیساکاریدوزها حاصل تجمع موکوپلیساکاریدها در بسیاری بافتها از جمله کبد، طحال، قلب، عروق خونی، مغز، قرنیه و مفاصل هستند. بیماران درگیر دچار ظاهر خشن صورت هستند. در سندرم هرلر کدورت قرنیه، رسوبات کرونری و دریچهای و مرگ در دوران کودکی وجود دارد. سندرم هانتر سیر بالینی خفیفتری دارد.

بيمارى هاى زفيره لليكوژن (لليكوژنوزها)

کمبود ارثی هر یک از آنزیمهای دخیل در ساخت یا تجزیه گلیکوژن می تواند منجر به انباشت بیش از حدگلیکوژن یا شکل ناهنجاری از گلیکوژن در بافتهای مختلف شود. نوع گلیکوژن ذخیره شده، محل درون سلولی آن، و توزیع بافتی سلولهای مبتلا، برحسب کمبود خاص آنزیمی متغیر میباشند. صرفنظر از بافت یا سلولهای مبتلا، گلیکوژن در بیشتر موارد در سیتوپلاسم، یا گاهی در درون هسته، ذخیره می شود. یک نوع، بیماری پومپه آ، شکلی از بیماری ذخیرهای لیزوزومی است، چرا که محل آنزیم مفقود در لیزوزومها است. همان گونه که در سندرمهای «آنزیم مفقود» شایع است، اکثر گلیکوژنوزها به سندرمهای «آنزیم مفقود» شایع است، اکثر گلیکوژنوزها به صورت بیماریهای اتوزومی مغلوب به ارث می رسند.

حدود یک دو جین شکل از گلیکوژنوزها براساس کمبودهای خاص آنزیمی شرح داده شدهاند. براساس فیزیوپاتولوژی میتوان آنها را در سه دسته گروهبندی کرد (جدول ۴–۷):

• نوع کبدی. کبد حاوی چندین آنزیم است که گلیکوژن را جهت ذخیره میسازند و همچنین آن را به گلوکز آزاد میشکنند. از اینرو، کمبود آنزیمهای کبدی دخیل در متابولیسم گلیکوژن با دو اثر بالینی عمده مرتبط است:

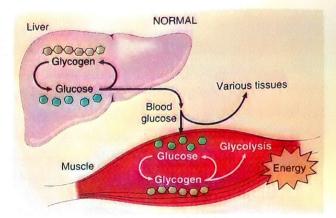
جدول ۲-۷ زیر	رگروههای اصلی گا	يكوژنوزها		
مقوله بالینی ـ				
أسيبشناسي	نوع خاص	كمبود أنزيمي	تغییرات ریختشناسی	ویژگیهای بالینی
نوع کبدی	کــبدی ـ کـلیوی (بـــــــیماران فونژیرگه، نوع I)	گـــــلوکز -۶- فسفاتاز	بـــزرگی کـــبد: انـباشتهای درون سیتوپلاسمی گلیکوژن و مقادیر انـدکی لیپید؛ گلیکوژن درون هستهای بــزرگی کــلیهها: انــباشتهای درون سیتوپلاسمی گـلیکوژن در سـلولهای اپی تلیال لولههای قشری	ویرمی می در بیماران درمان نشده، عدم رشد، کندی رشد، بزرگی کبد و کلیه ها. هیپوگلیسمی به علت عدم بسیج شدن گلوکز، که اغلب به بروز تشنج منجر می شود. هیپرلیپیدمی و هیپراوریسمی ناشی از هیپرلیپیدمی و هیپراوریسمی ناشی از بیماران دچار نقرس و گزانتومهای بیماران دچار نقرس و گزانتومهای پوستی می شوند. تمایل به خونریزی به علت اختلال کارکرد پلاکتی. در صورت درمان (تأمین یک منبع مداوم گلوکز)، اکثر بیماران زنده می مانند و به عوارض درازمدت دچار می شوند (مثل عوارض درازمدت دچار می شوند (مثل
نوع میوپاتیک	سندرم مکآردل (نوع ۷)	فســـــفریلاز ماهیچهای	تـنها مـاهیچه اسکـلتی: انباشتهای گـلیکوژن در مـوقعیت زیـر سـارکولمی غالب هستند.	مورمای بادی کرامپهای دردناک مرتبط با ورزش سخت. میوگلوبینوری در ۵۰٪ از میوارد رخ میدهد. شروع در بزرگسالی (۲۰۰ سالگی). ورزش ماهیچهای سطح لاکتات را در خون سیاهرگی بالا نمی برد. با طول عمرطبیعی سازگار است
نواع متفرقه			بزرگی خفیف کبد: بادکردن لیزوزومها در اثر انباشت گلیکوژن که الگوی توری شکل سیتوپلاسمی ایجاد می نماید. بزرگی قلب: گلیکوژن در درون اسکلتی سارکوپلاسم و نیز متصل به غشاء ماهیچه اسکلتی: مشابه قلب («بـزرگی	

قلب» را ببینید)

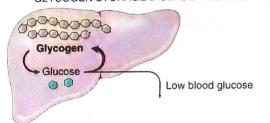
بزرگی کبد به علت ذخیره گلیکوژن و هیپوگلیسمی به علت نارسایی در تولید گلوکز (شکل -1). بیماری فونژیرکه (گلیکوژنوز نوع I)، که از فقدان گلوکز -8– فسفاتاز ناشی می شود، مهمترین نمونه شکل کبدی گلیکوژنوزها می باشد (جدول -4).

• اشکال میوپاتیک. در ماهیچه مخطط، گلیکوژن یک منبع مهم انرژی است. بنابراین، عجیب نیست که اکثر انواع بیماریهای ذخیره گلیکوژن ماهیچه را تحت تأثیر قرار

میدهند. هنگامی که آنزیمهای دخیل در گلیکولیز دچار کمبود میباشند، ذخیره گلیکوژن در ماهیچهها رخ میدهد، و یک ضعف ماهیچهای مرتبط با آن به علت اختلال در تولید انرژی وجود دارد. معمولاً، اشکال میوپاتیک بیماریهای ذخیره گلیکوژن با گرفتگی عضلانی آ به دنبال ورزش، میوگلوبینوری و ناتوانی ورزش در القاء افزایش در سطوح لاکتات خون، به علت [وجود] وقفهای در گلیکولیز،



GLYCOGEN STORAGE DISEASE—HEPATIC TYPE



GLYCOGEN STORAGE DISEASE-MYOPATHIC TYPE



شعکل ۱۲-۷ (بالا) طرح ساده شده ای از متابولیسم طبیعی گلیکوژن در کبد و ماهیچه های اسکلتی. (وسط) اثرات یک کمبود ارثی آنزیم های کبدی دخیل در متابولیسم گلیکوژن. (پایین) پیامدهای یک کمبود ژنتیکی در آنزیم هایی که گلیکوژن را در ماهیچه های اسکلتی متابولیزه میکنند.

مشخص می شوند. بیماری مک آردل (گلیکوژنوز نوع V)، که از کمبود فسفریلاز ماهیچهای ناشی می شود، نمونه اصلی گلیکوژنوزهای میویاتیک است.

گلیکوژنوز نوع II (پیماری پومپه) توسط کمبود یک اسید مالتاز لیزوزومی ایجاد شده و از این رو با ته نشینی گلیکوژن در عملاً همه اندامها مرتبط می باشد، اما کاردیومگالی از همه بارزتر است. اکثر افراد مبتلا تا ۲ سال بعد از شروع نارسایی قلبی ـ تنفسی می میرند. درمان با آنزیمی که (در بدن) وجود ندارد (گلوکوزیداز) روند آسیب عضله قلب را معکوس می کند و مقداری بر طول عمر می افزاید.

خلاصه

بیماریهای ذخیرهای گلیکوژن

- کمبود ارثی آنزیمهای دخیل در متابولیسم گلیکوژن سبب تجمع اشکال طبیعی یا غیرطبیعی گلیکوژن به ویژه در کبد یا عضلات یا تمامی بافتهای بدن میگردد.
- در شکل کبدی بیماری (بیماری فون ژیرکه) سلولهای در شکل کبدی بیماری (بیماری فون ژیرکه) سلولهای کبد به علت کمبود گلوکز -۶- فسفاتاز، گلیکوژن را ذخیره میکنند.
- اشکال میوپاتیک متعددی از جمله بیماری مکآردل وجود دارد که کمبود فسفریلاز عضلانی سبب ذخیره شدن در عضلات اسکلتی و گرفتگی عضلانی پس از ورزش میشود.
- در بیماری پومپه فقدان اسید مالتاز لیزوزومی وجود
 دارد و همه اعضا به ویژه قلب درگیر میشوند.

بیماریهای ایجاد شده توسط جهشهایی در ژنهای کدکننده پروتئینهای تنظیمکننده رشد سلولی

همانگونه که در فصل ۶ به تفصیل بیان شد، دو رده از ژنها، یعنی پروتوانکوژنها و ژنهای سرکوبگر تومور، رشد و تمایز طبیعی سلولی را تنظیم میکنند. جهشهایی که این ژنها را، به خصوص در سلولهای سوماتیک، مبتلا میکنند در بیماریزایی تومورها دخیل میباشند. با اینحال، در حدود ۵ تا ۱۰ درصد از همه سرطانها، جهشهای مبتلاکننده برخی ژنهای سرکوبگر تومور در همه سلولهای بدن، و همچنین سلولهای زایا، وجود دارند، و از اینرو، میتوانند به فرزندان منتقل شوند. این ژنهای جهشیافته فرزندان را مستعد ابتلا به تومورهای ارثی میسازند، موضوعی که با تفصیل بیشتر در فصل ۶ مورد بحث قرار گرفته است. مثالهای مهمی از نئوپلاسمهای خانوادگی در کودکان در ادامه این فصل بحث خواهد شد.

اختلالات ييجيده چندژني

اختلالات پیچیده چند ژنی که اختلالات چندعاملی^{۲۰} و یا پلیژنیک نامیده میشوند به عـلت تـعامل بـین واریـانهای^۲ مـتفاوت ژن و

²⁻ multifactorial

¹⁻ McArdle disease

³⁻ variant

اختلالات سيتو ژنتيك

ناهنجاریهای کروموزومی بسیار فراوان تر از آن چیزی که عموماً تصور می شود هستند. برآورد می شود که تقریباً یک شیرخوار از هر ۲۰۰ شیرخوار تازه متولد شده دارای شکلی از ناهنجاری کروموزومی می باشد. این عدد در جنین هایی که تا موعد [زایمان] زنده نمیمانند بسیار بالاتر است. برآورد می شود که در ۵۰٪ از سقطهای خودبهخودی سهماهه نخست، جنین یک ناهنجاری كروموزومي دارد. اختلالات سيتوژنتيكي ممكن است از [بروز] تغییراتی در تعداد یا ساختار کروموزومها ناشی شوند و ممکن است اتوزومها یا کروموزومهای جنسی را درگیر نمایند.

پیش از آن که بحث ناهنجاریهای کروموزومی را در پیش بگیریم، باید به خاطر بیاورید که تعیین کاریوتیپ ابزار اساسی متخصص سیتوژنتیک میباشد. کاریوتیپ بازنمایی عکسبرداری شده یک گسترش رنگ آمیزی شده از مرحله متافاز است، که در آن کروموزومها به ترتیب نزولی از نظر طول چیده شدهاند. فنون مختلفی برای رنگ آمیزی کروموزومها ایجاد شدهاند. با شیوه رنگ آمیزی گیمسا ٔ (نواربندی $^{\circ}G$) که به طور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرد، هر دسته کروموزوم دارای الگویی مشخص از مناطق متناوب نوارهای روشن و تیره با پهناهای متغیر می باشد (شکل ۱۳–۷). استفاده از شیوههای نواربندی می تواند هر کروموزوم را شناسایی کند و محل ناهنجاریهای ساختاری (که آن قدر بزرگ هستند که می توانند در الگوی نواریندی ها تغییر ایجاد کنند) را دقیقاً مشخص کند (که بعداً شرح داده می شوند).

ناهنجارىهاى عددى

در آدمی، شمار کروموزومی طبیعی ۴۶ است (یعنی، ۲۳=۴۶). هرگونه مضرب صحیحی از این عدد هاپلوئید (n) «اوپلوئید» ۶ نامیده می شود. اعداد کروموزومی از قبیل ۳۸ و ۴۸ «پلی پلوئید» ۷ خوانده می شوند. پلی پلوئیدی عموماً به یک سقط خودبه خودی منجر می شود. هر عددی که مضرب صحیحی از n نباشد «آنابلوئید»^ نامیده می شود. علت اصلی آناپلوئیدی عدم تفکیک ً یک جفت همولوگ ۱۱ از کروموزومها در نخستین تقسیم میوزی و یا جدا نشدن کروماتیدهای خواهری از یکدیگر در طی دومین تقسیم میوزی است. مورد اخیر همچنین ممکن است در خلال تقسیم سلولهای پیکرهای رخ دهد، که این امر به تولید دو

عوامل محیطی ایجاد میشوند. یک واریان ژنتیکی که حداقل دو آلل دارد و در حداقل ۱٪ جمعیت اتفاق می افتد بدی مورفیسم نامیده می شود. براساس فرضیه "یک بیماری شایع واریان شایع" اختلالات پیچیده ژنی زمانی اتفاق میافتند که پلیمرفیسمهای متعدد که هر کدام اثر و نفوذ کمی دارند همزمان با هم به ارث برسند. دو واقعیت مهم دیگر با مطالعات اخیر درباره اختلالات پیچیده شایع مثل دیابت نوع I روشن شده است:

want for

- از آن جا که اختلالات پیچیده از وراثت تجمعی چندین پلیمورفیسم ناشی می شود، پلیمورفیسمهای متفاوت اهمیت متفاوتی دارند. برای مثال از ۲۰ تا ۳۰ ژن دخیل در دیابت نوع I، ۶ یا ۷ ژن مهمترند و چند اَلل HLA با بیشتر از ۵۰٪ از ریسک مرتبط هستند (فصل ۲۰).
- بعضی پلیمورفیسمها در بیماریهای متعددی از یک نوع واحد شایع هستند در صورتی که بقیه مختص یک بیماری اند. این مسئله در مطالعه بیماری های التهابی با واسطه ایمنی روشن شده است (فصل ۵).
- بسیاری از پلیمورفیسمهای مرتبط با بیماری در نواحی غیر رمزگذاری کننده قرار دارند واحتمالاً برتنظیم فراژنتیک بیان ژن تأثيرگذارند.

بسیاری از جنبههای فنوتیپی طبیعی مثل رنگ مو، رنگ چشم، رنگ پوست، قد و هوش به وسیله وراثت چند ژنی کنترل میشوند. این خصایص (که بـا نـام جـایگاه خـصایص کـمی۲ (QTLS) نیز نامیده می شوند)، تغییرات پیوستهای بین گروههای جمعیتی و در درون گروهها دارند. در هر صورت تأثیرات محیطی بیان صفات پیچیده را به طور قابل ملاحظهای تغییر می دهند. برای مثال دیابت شیرین نوع II بساری از خصوصیات یک اختلال چند ژنی پیچیده را داراست. از نظر بالینی به خوبی شناخته شده که افراد تحتتأثیر این ژن اصولاً تظاهرات بالینی این بیماری را بعد از چاق شدن بروز میدهند. بنابراین، چاقی به همراه دیگر تأثیرات محیطی صفت ژنتیکی دیابتی را پدیدار می کند. اختصاص دادن یک بیماری به این روش وراثت باید با احتیاط صورت بگیرد. این ارتباط به بسیاری عوامل وابسته است ولی در درجه اول به ابتلای فامیلی و رد کردن روشهای انتقال مندلی و کروموزومی بستگی دارد. شدت متفاوت یک بیماری به صورت یک طیف اختلاف پیچیده چند ژنی را پیشنهاد میدهد ولی همانطور که قبلاً اشاره شد، بیان متغیر و کاهش نفوذ یک ژن جهش یافته می تواند عامل این پدیده باشد. به خاطر این مشكلات، گاهي افتراق بين اختلالات مندلي و چند عاملي دشوار است.

2-quantitive trait loci

4- giemsa

¹⁻ polymorphism

³⁻ karyotyping

⁵⁻ G-banding

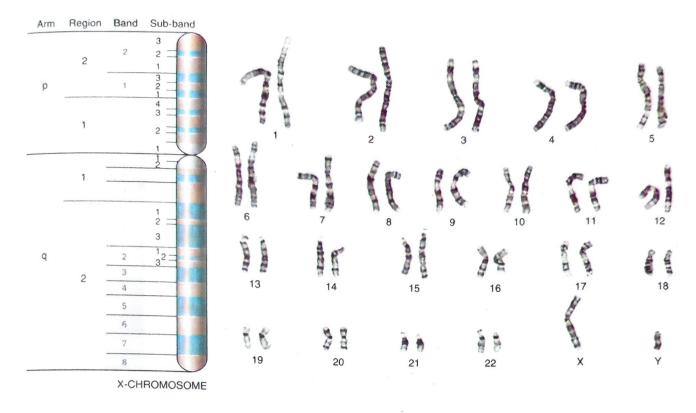
⁷⁻ polyploid

⁶⁻ euploid

⁸⁻ aneuploid

^{9 -} nondisjunction

¹⁰⁻ homologous



شکل ۱۳-۷ یک کاریوتیپ طبیعی مذکر با نواربندی ۴۲،۷X)، علاوه بر آن الگوهای نواربندی کروموزوم X مشاهده می شود.

همولوگ و به دنبال آن جورشدن تصادفی (درنگ آنافازی) نیز می تواند به [بروز] آناپلوئیدی منجر شود. هنگامی که عدم تفکیک در زمان میوز رخ می دهد، سلولهای جنسی تشکیل شده یا یک کروموزوم اضافی دارند (۱ + ۲) یا یک کروموزوم کمتر (۱-۲). بارور شدن این قبیل سلولهای جنسی توسط سلولهای جنسی توسط سلولهای جنسی توسط خواهد شد: تریزومیک، با یک کروموزوم اضافی (۱ +2n)، یا مونوزومیک (1-2n)، مونوزومی درگیرکننده یک اتوزوم با حیات مونوزومی درگیرکننده یک اتوزومها و مونوزومی درگیرکننده یک اتوزومها و مونوزومی درگیرکننده کروموزومهای جنسی با حیات سازگار میباشند. همانگونه که خواهیم دید، اینها معمولاً با درجات متغیری از ناهنجاریهای فنوتییی مرتبط میباشند. موزائیسم متغیری از ناهنجاریهای فنوتییی مرتبط میباشند. موزائیسم

سلول آنایلوئید منجر می گردد. جفت نشدن کروموزومهای

اصطلاحی است که برای توصیف وجود دو یا چند جمعیت از

سلول ها با محتوای متفاوت کروموزومی در یک فرد واحد، به کار

میرود. در زمینه اعداد کروموزمی، عدمتفکیک میتوزی

یس تخمی^۶ منجر به تولید یک سلول دختر تریزومیک و یک

سلول دختر مونوزومیک خواهد شد؛ سپس اخلاف این سلولها یک موزائیک به وجود خواهند آورد. همان گونه که بعداً مورد

بحث قرار می گیرد، موزائیسمی که کروموزومهای جنسی را مبتلا

کند شایع است، در حالی که موزائیسم اتوزومی چنین نیست.

جابهجایی^۸ به معنای انتقال قسمتی از یک کروموزوم به
یک کروموزوم دیگر است. این فرآیند معمولاً متقابل است
(یعنی، قطعاتی میان دو کروموزوم مبادله میشوند). در
تندنویسی ژنتیکی، جابهجاییها با «۱» و به دنبال آن ذکر

8- translocation

ناهنجارىهاى ساختارى

تغییرات ساختاری در کروموزومها معمولاً ناشی از شکستگی کروموزومی و به دنبال آن ازدسترفتن یا نوآرایی ماده [کروموزمی] میباشند. این قبیل تغییرات معمولاً با استفاده از یک تندنویسی سیتوژنتیکی نامگذاری میشوند که در آن «۹» (کوچک petit) نشان دهنده بازوی کوتاه یک کروموزوم، و «۹» نشان دهنده بازوی بلند آن است. سپس هر بازو از سانترومر به سمت خارج به نواحی شماره گذاری شدهای (۲۰۲۱ و الی آخر) تقسیم میگردد، و در درون هر ناحیه نوارهای مربوطه از لحاظ عددی مرتب شدهاند (شکل - ۱۳). بدین ترتیب، - 2002 یعنی عددی مرتب شدهاند (شکل - ۱۳). بدین ترتیب، - 2003 یعنی کروموزومی پس از شکستگی (شکل - ۱۳) به قرار زیر کروموزومی پس از شکستگی (شکل - ۱۷) به قرار زیر

²⁻ anaphase lag

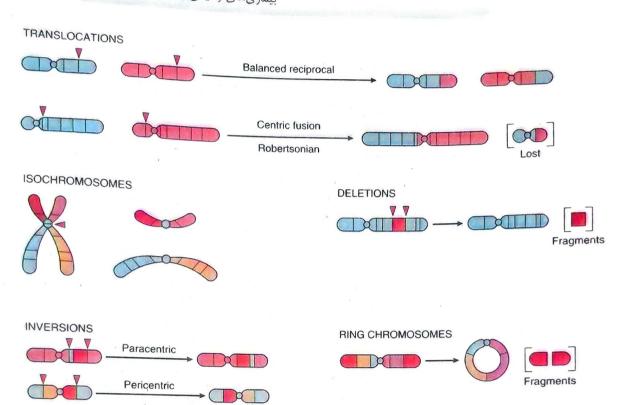
¹⁻ random assortment3- gametes

⁴⁻ zygote

⁵⁻ mosaicism

⁶⁻ postzygotic

⁷⁻ centromere



شیکل ۱۴-۷ انواع بازآرایی های کروموزومی.

کروموزومهای کرگیر به ترتیب عددی، نشان داده می شوند، مثلاً، (q31;p14)(2;) ۴۶,XX نشان دهنده یک جابهجایی متقابل دربرگیرنده بازوی بلند (q) کروموزوم ۲ در ناحیه ۳، نوار ۱، و بازوی کوتاه کروموزوم ۵، ناحیه ۱، نوار ۴ می باشد. وقتى تمام قطعات شكسته شده مبادله شوند، جابهجايي متقایل متو ازن حاصله (شکل ۱۴-۷) برای حامل، که دارای تعداد طبیعی کروموزومها و ماده ژنتیکی تمام و کمال مے باشد، زیانبار نیست. بااین حال، طی گامتزایی، سلول های جنسی ناهنجار (نامتوازن) تشکیل خواهند شد، که این امر به [تشکیل] تخمهای ناهنجار منجر می شود. طرح خاصی از جابهجایی که شامل دو کروموزوم آکروسانتریک می باشد، جابه جایی نوع همجوشی سانتریک، یا رویرتسونی انامیده می شود. عموماً، شکستگیها [در این، نوع] نزدیک به سانترومر رخ داده و بازوی کوتاه هر دو كروموزوم مربوطه را مبتلا مىكنند. انتقال اين قطعات منجر به [تشکیل] یک کروموزوم بسیار بزرگ و یک کروموزوم فوق العاده کوچک می شود (شکل ۱۴-۷). قطعات کوتاه از دست رفته و حامل دارای ۴۵ کروموزم می شود. از آنجایی که بازوهای کوتاه همه کروموزومهای آکروسانتریک نسخههای متعدد و مازاد بر احتیاج از ژنها (برای مثال، ژنهای RNA ریبوزومی) دارند، چنین فقدانی با بقا سازگار

است. با این حال، درخلال گامتزایی دشواریهایی بروز میکند، که به تشکیل سلولهای جنسی نامتوازنی میانجامد و ممکن است به [پیدایش] یک فرزند نابهنجار منحر شوند.

- ایزوکروموزومها هنگامی حاصل می شوند که سانترومر به جای آن که به طور عمودی تقسیم شود، به طور افقی تقسیم گردد. در نتیجه یکی از دو بازوی کروموزوم مربوطه از دست می رود، و بازوی باقی مانده مضاعف می گردد، که این امر به [تشکیل] کروموزومی با تنها دو بازوی کوتاه یا تنها دو بازوی بلند منجر می شود. شایع ترین ایزوکروموزوم موجود در نوزادان زنده متولد شده شامل بازوی بلند کرومووزم X بوده و (Xq) نامیده می شود. هنگامی که چنین سلول جنسی توسط سلول ای جنسی که حاوی یک کروموزوم X طبیعی است بارور گردد، مونوزومی برای کروموزوم وقع بر Xp و تریزومی برای ژنهای واقع بر Xp و تریزومی برای ژنهای واقع بر Ap و تریزومی برای ژنهای واقع بر وجود دارد.
- حذف ٔ مستلزم از دسترفتن قسمتی از یک کروموزوم است. یک شکستگی واحد ممکن است یک قطعه انتهایی را حذف نماید. دو شکستگی واقع در درون کروموزوم، همراه

با الحاق مجدد قطعات يروگزيمال و ديستال به يكديگر، ممكن است به از دسترفتن يك قطعه بينابيني منجر شوند. قطعه جدا شده، که فاقد سانترومر است، تقریباً هرگز بقاء نمی یابد، و بدین ترتیب ژنهای بسیاری از دست می روند.

- و ارونگیها هنگامی رخ میدهند که دو شکستگی درونی در یک کروموزوم وجود دارند، و قطعه [جداشده] پس از یک تغيير جهت كامل مجدداً [به كروموزوم] ملحق مي شود.
- یک کروموزوم حلقوی شکلی از حذف است. به دنبال ازدسترفتن قطعاتی از هر دو انتهای کروموزوم، بازوها به یکدیگر ملحق شده و حلقهای تشکیل می دهند.

ويزكىهاى عمومي اختلالات كروموزومي

- اختلالات کروموزومی ممکن است با فقدان (حذف، مونوزومی)، زیادی (تریزومی)، یا بازآراییهای نابهنجار (جابهجاییها) کروموزومها مرتبط باشند.
- عموماً، ازدسترفتن ماده کروموزومی نقائص شدیدتری را در مقایسه با به دستآوردن ماده کروموزومی ایجاد
- [وجود] ماده کروموزومی مازاد ممکن است از [به دست أوردن] یک کروموزوم کامل (مثل تریزومی) یا قسمتی از یک کروموزوم (جابهجایی روبروتسونی) ناشی شود.
- عدم توازن کروموزومهای جنسی (مازاد یا فقدان) بسیار بهتر از عدم توازنی مشابه در اتوزومها، تحمل می شود.
- اختلالات کروموزومی جنسی اغلب ناهنجاریهای ظریفی ایجاد می نمایند، که گاهی در بدو تولد ردیابی نمی شوند. ناباروری، که تظاهر شایعی است، را نمی توان تا هنگام بلوغ تشخيص داد.
- در اکثر موارد، اختلالات کروموزومی از تغییرات جدید ناشی مي شوند (يعني، والدين طبيعي بوده، و خطر عود در خواهران و برادران پایین است). یک استثناء نادر اما مهم بر این اصل توسط شکلی از سندرم داون که ناشی از جابهجایی است، به نمایش گذاشته می شود. (بعداً توضیح داده خواهد

در ادامه، چند مثال خاص از بیماریهایی که مربوط به ایجاد تغییراتی در کاریوتیپ هستند معرفی خواهند شد.

اختلالات سيتو ثنتيكي در كيركننده اتوزومها

سه تریزومی اتوزومی (۲۱، ۱۸، و ۱۳) و یک سندرم حذف (فریاد گریه)۲، که از حذف نسبی بازوی کوتاه کروموزوم ۵ ناشی می شود، نخستین ناهنجاری های کروموزومی شناسایی شده

بودند. اخیراً، چندین تریزومی و سندرم حذف دیگر (نظیر حذفی که ۲۲۹ را درگیر میکند) شرح داده شدهاند. اکثر این اختلالات كاملاً نادرند، ولى خصوصيات باليني شان شناسايي فورى أن را امکان پذیر میکند (شکل ۲۰۱۵).

تنها تریزومی ۲۱ و حذف ۲۲q۱۱.۲ آنقدر به فراوانی رخ می دهند که سزاوار بررسی بیشتری باشند.

تریزومی ۲۱ (سندرم راون)

سندرم داون شایع ترین اختلال کروموزومی است. این سندرم در اثر رونوشت اضافی ژنهای کروموزوم ۲۱ به وجود می آید. حدود ۹۵٪ از افراد مبتلا تریزومی ۲۱ دارند، از این رو شمار کروموزومی أنها ۴۷ است. همانگونه که پیشتر ذکر شد، شایعترین علت تریزومی، و بنابراین سندرم داون، عدم تفکیک میوزی است. والدین این قبیل کودکان یک کاریوتیپ طبیعی داشته و از همه جهات طبیعی هستند. سن مادر تأثیری قوی بر میزان بروز سندرم داون دارد. این بیماری در زنان زیر ۲۰ سال در ۱ مورد از هر ۱۵۵۰ تولد زنده رخ می دهد، در قیاس با آن ۱ مورد در هر ۲۵ تولد زنده در زنان بالای ۴۵ سال اتفاق میافتد. [وجود] همبستگی با سن مادر خبر از آن میدهد که در اکثر موارد این عدم تفکیک میوزی کروموزوم ۲۱ در تخمک رخ میدهد. در واقع، در ۹۵٪ از موارد کروموزوم اضافی خاستگاه مادری دارد. علت افزایش اَسیبپذیری تخمک در برابر عدم تفکیک کاملاً درک نشده است. هیچگونه تأثیر ناشی از سن پدر در آن مواردی که کروموزوم اضافی از پدر گرفته می شود، یافت نشده است.

در حدود ۴٪ از همه مبتلایان به تریزومی ۲۱، ماده کروموزومی اضافی نه به صورت یک کروموزوم اضافی، بلکه بهصورت یک جابهجایی بازوی بلند کروموزوم ۲۱ به کروموزوم ۲۲ یا ۱۴ وجود دارد. این قبیل موارد غالباً (اما نه همیشه) خانوادگی هستند، و کروموزوم جابهجا شده از یکی از والدین، که در بیشتر موارد فرد حامل یک جابهجایی روبرتسونی است، به ارث می رسد. حدود ۱٪ از مبتلایان به تریزومی ۲۱ موزائیک بوده، معمولاً دارای مخلوطی از سلولهای ۴۶ و ۴۷ کروموزومی میباشند. این موارد از عدم تفکیک میتوزی کروموزوم ۲۱ طی یکی از مراحل اولیه رویانزایی ٔ ناشی می شوند. تظاهرات بالینی در چنین مواردی متغیر و خفیفتر بوده و به نسبت سلولهای ناهنجار بستگی دارند.

ویژگیهای بالینی تشخیص این بیماری مثل نمای مسطح چهره، شیارهای پلکی مورب و چینهای اپیکانتیک (شکل

4- embryogenesis

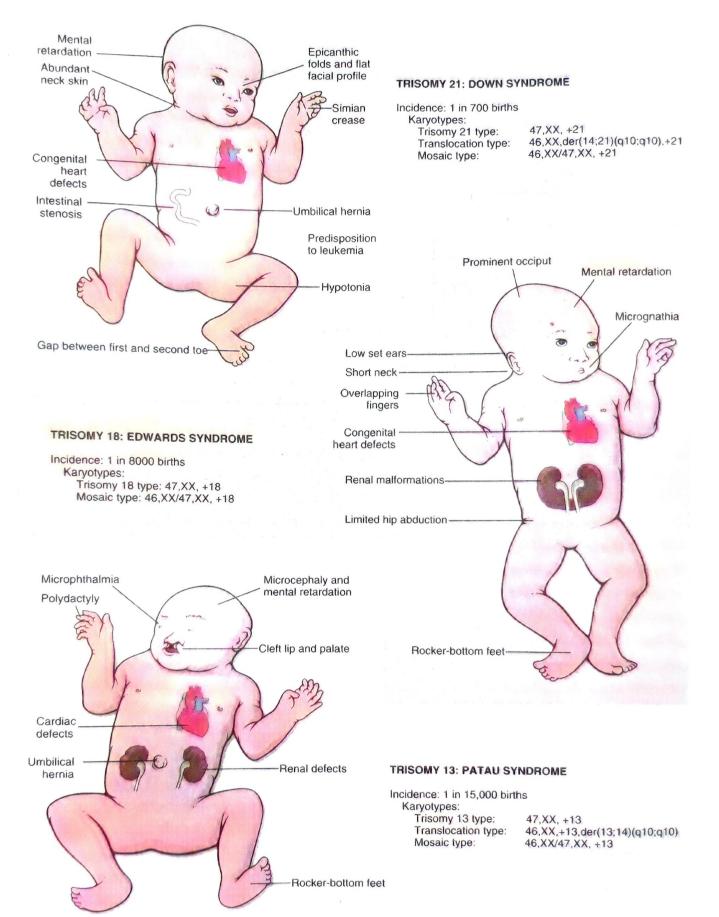
²⁻ cri du chat

¹⁻ inversions

³⁻ Down syndrome

فصل ۷

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام



V-۱۵ متی در زمان تولد به آسانی قابل تشخیص هستند. سندرم داون علت اصلی عقبماندگی ذهنی شدید است. حدود ۸٪ از مبتلایان IQ حدود ۲۵ تا ۵۰ دارند. با این که این کودکان بسیار عقب ماندهاند، اغلب رفتار ملایم و محجوبی دارند و در مقایسه با خواهران و برادران سالمشان فرمانپذیرترند. جالب است بدانید بعضی موارد سندرم داون که موزائیک هستند تنها اندکی تغییر فنوتیپ دارند و حتی هوش نرمال یا نزدیک به نرمال دارند. علاوه بر ناهنجاریهای فنوتیپی و عقبماندگی ذهنی شدید که پیشتر ذکر شد خصایص بالینی دیگری نیز وجود دارند که بیانشان اهمیت دارد.

- حدوداً ۲۰ ۱/۱ از بیماران، بیماری مادرزادی قلبی دارند که اصولاً به علت نقص در بالشتک اندوکاردی است که شامل نقص در دیواره بین دهلیزی، ناهنجاریهای دریچههای دهلیزی بطنی و نقص دیواره بین بطنی است (فصل ۱۱). مشکلات قلبی مسئول اکثر موارد مرگ در شیرخوارگی و اوایل کودکی است. ناهنجاریهای متعدد دیگر مثل آترزی مری و روده باریک نیز شایع هستند.
- کودکان باتریزومی ۲۱ افزایش ریسک ۱۰ تا ۲۰ برابری در ایجاد لوسمی حاد دارند. هم لوسمی حاد میلوئیدی و هم لوسمی حاد لنفوبلاستی شایع هستند (فصل ۱۲).
- کمابیش همه بیماران با تریزومی ۲۱ که سن بیشتر از ۴۰ سال دارند تغییرات نوروپاتولوژیک مشخصه بیمار اَلزایمر که یک بیماری مغزی دژنراتیو است را ظاهر میکنند (فصل ۲۳).
- بیماران با سندرم داون پاسخ ایمنی غیرطبیعی نشان می دهند که آنها را به علت عفونتهای جدی به خصوص در ریهها و بیماریهای خودایمنی تیروئید تهدید می کند (فصل ۲۰). اگرچه موارد متعددی از ناهنجایهایی که عموماً عملکرد سلولهای T را تحت تاثیر قرار می دهند گزارش شدهاند، اساس اختلالات ایمونولوژیک روشن نیست.

با وجود همه این مشکلات، بهبود مراقبت پزشکی امید به زندگی بیماران تریزومی ۲۱ را بهبود بخشیده است. در حال حاضر متوسط سن فوت ۴۷ سال است (که از ۲۵ سالگی در سال ۱۹۸۳ افزایش یافته است). اگرچه کاریوتیپ سندرم داون از چندین دهه قبل شناخته شده است ولی اساس مولکولی این بیماری نامشخص مانده است. اطلاعات پروژه ژنوم انسانی نشان میدهد که کروموزوم ۲۱ حدود ۵۰۰ ژن شناسایی شده را حمل میکند که از این بین ۱۷۰ مورد کدکننده پروتئین و ۵ مورد میکند که از این بین ۱۷۰ مورد کدکننده پروتئین و ۵ مورد افزایش استفاده ژنهای کدکننده پروتئین روی کروموزوم ۲۱ افزایش استفاده ژنهای کدکننده پروتئین روی کروموزوم ۲۱ افزایش استفاده ژنهای کدکننده پروتئین روی کروموزوم ۲۱

است یا به علت باز تنظیم بیان miRNA بر روی ژنهای هدف که روی کروموزومهای دیگر قرار دارند ایجاد می شود (همان طور که روی کروموزومهای دیگر قرار دارند ایجاد می شود (همان طور که قبلاً شرح داده شد، miRNAها از طریق جلوگیری از بیان ژن هدف عمل می کنند). دو ژن کاندید کروموزوم ۲۱، RCAN۱ (که کدکننده یک سرین تیروزین کیناز است) و RCAN۱ (که تنظیم کننده کلسی نورین ۱ است) که کدکننده پروتئینی هستند که آنزیمی حیاتی به نام کلسی نورین را مهار می کند، عوامل اصلی بیماری زایی سندرم داون شناخته شدهاند.

پیشرفتهای بسیاری در زمینه تشخیص مولکولی پرهناتال پیشرفتهای بسیاری در زمینه تشخیص مولکولی پرهناتال سندرم داون در حال انجام است. حدود ۵ تا ۱۰ درصد DNA آزاد کل سلول در خون مادری، از جنین منشأ می گیرد و می توان آن را از طریق نشانگرهای ژنتیک چندشکلی شناسایی کرد. با استفاده از توالی یابی نسل جدید، میزان ژنی ژنهای متصل به کروموزوم ۲۱ در DNA جنینی با دقت بالایی قابل تغییر است. این روش به عنوان یک روش غیرتهاجمی با حساسیت و اختصاصیت بالا (تمونهبرداری مایع) برای تشخیص پرهناتال تریزومی ۲۱ و سایر تریزومی ۱۸ که توسط این نمونهبرداریهای مایع تشخیص داده می شوند، توسط سیتوژنتیک سنتی بر روی سلولهای جنینی برگرفته از طریق آمنیوسنتز تأیید می شوند.

سندرم هزف كروموزوم 22q11.2

سندرم حذف كروموزوم 22q11.2 دربرگيرنده طيفي از اختلالات است که در نتیجه یک حذف بینابینی کوچک در محل نوار ۱۱ بازوی بلند کروموزوم ۲۲ به وجود می آیند. تظاهرات بالینی این سندرم حذف عبارتند از بیماری مادرزادی قلب که تنههای خروجی قلب را درگیر میکند، ناهنجاریهای کام، بدشکلی صورت، تأخير تكاملي، هيپوپلازي تيموس توأم با اختلال ايمني سلول T (فصل ۵)، و هیپوپلازی پاراتیروئید که موجب هیپوکلسمی می شود (فصل ۲۰). قبلاً تصور می شد که این تظاهرات بالینی نمایانگر دو اختلال متفاوت هستند ـ سندرم دى ژرژ و سندرم كامى - قلبى - صورتى ١٠ بااين حال، اكنون معلوم شده است که هر دو سندرم یادشده به دلیل حذف 22q11.2 رخ میدهند. تصور می شود که تغییر در اندازه و محل این حذف، مسؤول تنوع تظاهرات بالینی است. هنگامی که نقص ایمنی سلول T و هیپوکلسمی تظاهرات غالب بیماری باشند، گفته می شود که بیمار به سندرم دی ژر ز مبتلا است؛ در حالی که بیماران مبتلا به سندرم کامی ـ قلبی ـ صورتی، به نقص ایـمنی خفیف توام با ناهنجاری بارز ریختشناسی و نقائص قلبی دچار

¹⁻ velocardiofacial

هستند. علاوه بر این تغییر شکلها، بیمارانی که حذف 22q11.2 دارند در معرض خطر بالای روانپریشیها از جمله اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی هستند. در واقع، تخمین زده میشود که اسکیزوفرنی در حدود ۲۵٪ بزرگسالان مبتلا به این سندرم رخ میدهد. بر عکس، حذفهای این منطقه در ۲ تا ۳ درصد افراد مبتلا به اسکیزوفرنی کودکی مشاهده میشود. اساس مولکولی مبتلا به اسکیزوفرنی کودکی مشاهده میشود. اساس مولکولی این سندرم به طور کامل دانسته نشده است. ناحیه آسیبدیده کروموزوم ۱۱ ژنهای بسیاری راکد میکند. در این میان یک ژن عامل رونویسی به نام TBX1 مسئول احتمالی شناخته میشود چرا که فقدان آن مرتبط با وقوع سندرم دی ژرژ می باشد. واضح چرا که فقدان آن مرتبط با وقوع سندرم دی ژرژ می باشد. واضح دخیل هستند که هنوز مشخص نشده اند.

تشخیص این بیماری را میتوان براساس زمینههای بالینی مطرح کرد، ولی اثبات آن فقط با ردیابی حذف مربوطه با روش دورگهسازی در جای فلورسانس (FISH) امکانپذیر است (شکل ۳۸B–۶).

خلاصه

Miller 124

اختلالات سيتوژنتيكي درگيركنندهٔ اتوزومها

- سندرم داون با وجود یک رونوشت اضافی از ژنهای روی کروموزوم ۲۱ مشخص میشود و غالباً به علت تریزومی ۲۱ رخ میدهد، جابجایی عناصر کروموزوم ۲۱ به کروموزومهای دیگر علت یا موزائیسم شیوع کمتری دارد.
- بیمارانی که سندرم داون دارند عقبماندگی ذهنی شدید، عناصر صورتی پهن، چینهای اپیکانتوس، ناهنجاریهای قلبی، خطر بالاتر لوسمی و عفونت و ابتلای زودرس به بیماری آلزایمر دارند.
- حذف ژنهای کروموزوم 22q11.2 سبب ناهنجاری صورتی، قلبی، تیموس و پاراتیروئید میشود. اختلالات حاصله عبارتند از: (۱) سندرم دیژرژ (هیپوپلازی تیموس و کاهش ایمنی سلول T و هیپوپلازی پاراتیروئید به همراه هیپوکلسمی) یا (۲) سندرم کامی صورتی ـ قابی (بیماری قلبی مادرزادی که روی تنههای خروجی قلب تأثیر میگذارد، بدشکلی صورتی و تأخیر تکاملی).

اختلالات سیتوژنتیکی درگیرکنندهٔ کروموزومهای جنسی

شماری از کاریوتیپهای غیرطبیعی درگیرکننده کروموزومهای جنسی، از ۴۵,X گرفته تا ۴۹,XXXXY، با حیات سازگار میباشند. درواقع، مردانی شناسایی شدهاند که از نظر فنوتیپی طبیعی بوده و دو یا حتی سه کروموزوم Y داشتهاند. این قبیل انحرافات کاریوتیپی شدید در اتوزومها دیده نمیشوند. این اَزادی تا حد زیادی به دو عامل مربوط می گردد: (۱) لیونیزه شدن، ۱ کروموزومهای X، و (۲) مقدار ناچیز اطلاعات ژنتیکی حمل شده توسط كروموزوم Y. مسئله ليونيزه شدن اولين بار توسط Y Lyon بیان شد که در سال ۱۹۶۲ پیشنهاد داد در زنان فقط یک کروموزوم X از نظر ژنتیکی فعال است. این غیرفعال شدن در اوایل زندگی جنینی، حدوداً ۱۶ روز پس از لقاح، رخ میدهد و به طور تصادفی با کروموزوم X پدری و یا کروموزوم X مادری را در هر یک از سلولهای بدوی رویان در حال تکامل غیرفعال می سازد. همان کروموزوم X، به محض غیرفعال شدن، در همه اعقاب این سلولها از نظر ژنتیکی خنثی شده باقی میماند. به علاوه، همه کروموزومهای X غیر از یکی غیرفعال می شوند، و از این رو یک زن ۴۸,XXXX تنها یک کروموزوم X فعال دارد. این پدیده توضیح می دهد که چرا زنان طبیعی صفات فنوتییی کد شده توسط کروموزوم X را به مقدار دو برابر (در مقایسه یا مردان) ندارند. فرضیه لیون همچنین توضیح می دهد که چرا زنان طبیعی در حقیقت افرادی موزائیک هستند که حاوی دو جمعیت سلولی می باشند _ یکی با یک X مادری فعال، دیگری با یک X پدری فعال. نوعی RNA بلند غیررمزگذاری شونده که تــوسط ژن XIST رمــزگذاری مـی شود، اسـاس مــولکولی غـــيرفعال سازي X را تشكــيل مـــيدهد. ايــن RNA غیررمزگذاری شونده در هسته باقی مانده و در آنجا کروموزوم Xی را که از آن رونوشتبرداری میشود را "پوشانده" و ژنهای روی آن کروموزوم را خاموش می سازد. آلل XIST دیگر در X فعال، خاموش شده، و به ژنهای رمزگذاری شده روی کروموزوم X اجازهٔ بیان می دهند.

با این که فرضیه لیون اساساً صحیح است ولی در ادامه تا حدودی اصلاح شده است. از همه مهمتر، این فرض اولیه که همه ژنهای روی X غیرفعال "خاموش شدهاند" تغییر یافته است، چرا که مطالعات اخیر پیشنهاد می دهند که ۲۱٪ ژنهای روی Xp و تعداد کمتری (۳٪) از ژنهای Xq از غیرفعال شدن در امان می مانند. این امکان بر اختلالات مونوزومی کروموزوم X یا سندرم ترنر که در ادامه توضیح داده می شود دلالت دارد.

کروموزومهای Y اضافی به راحتی تحمل می شوند چرا که به نظر می رسد تنها اطلاعی که می دانیم بر روی کروموزوم Y حمل می گردد مربوط به تمایز جنس مذکر می شود. باید خاطرنشان ساخت که شمار کروموزومهای Y هرچه باشد، وجود یک Y بلااستثناء حکم به فنوتیپ مذکر می دهد. ژنهای مربوط به تمایز مذکر (Y بادی تعیین جنسیت کروموزوم Y) روی بازوی کوتاه Y قرار دارند.

دو اختلال ـ سندرم کلاینفلتر و سندرم ترنر ـ ایجاد شده در اثر ناهنجاریهای کروموزومهای جنسی به طور مختصر شرح داده می شوند.

سندرم كلاين فلتر

این سندرم به بهترین وجه به صورت هیپوگنادیسم مذکر هنگامی که دستکم دو کروموزوم X و یک یا چند کروموزوم Y وجود دارند پدیدار میگردد، تعریف میشود. اکثر بیماران کاریوتیپ ۴۷٫ΧΧΧΥ دارند. این کاریوتیپ از عدم تفکیک کروموزومهای جنسی در طی میوز ناشی میشود. کروموزوم X اضافی ممکن است خاستگاه پدری یا مادری داشته باشد. بالابودن سن مادر و سابقه پرتوتابی به هریک از والدین ممکن است سهمی در [بروز] خطای میوزی منجرشونده به این بیماری داشته باشند. حدوداً ۱۵ درصد از بیماران طرحهای موزائیک، شامل ۴۶٫Χ۲/۴۷٫ΧΧ۲۲ بیماران طرحهای موزائیک، و گوناگونیهایی با این مضمون، از خود نشان میدهند. وجود یک تبار ۴۶٫Χ۲۲ در موزائیکها معمولاً با [بروز] یک وضعیت بالینی خفیف تر مرتبط می باشد.

سندرم کلاین فلتر با دامنه وسیعی از تظاهرات بالینی مرتبط است. این بیماری در برخی ممکن است تنها بهصورت هیپوگنادیسم تظاهر کند، اما اکثر بیماران دارای هیکلی متمایز همراه با افزایش طول کف پا تا استخوان عانه، که ظاهر یک بدن کشیده را ایجاد میکند، میباشند. همچنین کاهش موهای صوت، عانه، بدن و ژینکوماستی به فراوانی ملاحظه میشوند. اندازه بیضهها به میزان چشمگیری کاهش مییابد و گاهی بزرگترین بعد آنها تنها ۲cm میباشد. همراه با آتروفی بیضه، سطوح تستوسترون سرم پایینتر از حد طبیعی بوده و سطح گنادوتروپینهای ادراری بالا میرود.

این بیماران به ندرت بارور میباشند، و اینها احتمالاً افرادی موزائیک با نسبت بالایی از سلولهای ۴۶٫XY میباشند. این عقیمی به علت اختلال در اسپرمزایی آ، گاه تا حد آزواسپرمی کامل، میباشد. از نظر بافتشناختی، هیالینیزه شدن لولهها، که در برش بافتی بهصورت ساختارهایی شبحمانند پدیدار میشوند، وجود دارد. برعکس، سلولهای لایدیگ منخواه به علت هیپرپلازی و خواه به علت افزایشی واضح در اثر ازدسترفتن

لولهها، بارز میباشند. هرچند سندرم کلاینفلتر ممکن است با [بروز] عقب ماندگی ذهنی مرتبط باشد، نوعاً میزان اختلال عقلی خفیف و در برخی موارد غیر قابل ردیابی است. کاهش هوش با شمار کروموزومهای X اضافی همبستگی دارد. بیماران مبتلا به سندرم کلاین فلتر اختلالات متعدد همراه از جمله سرطان سینه (بیش از ۲۰ برابر نسبت به مردان سالم)، تومورهای سلولهای جنسی خارج گنادی و بیماریهای خودایمنی از جمله لوپوس سیستمیک اریتماتو دارند.

سندرم ترنر

سندرم ترنر، که مشخصه آن هیپوگنادیسم اولیه در افرادی که از نظر فنوتیپی زن هستند، از مونوزومی کامل یا نسبیبازوی کوتاه کروموزوم X ناشی میشود. با روشهای سیتوژنتیک معمول دیده شده است که در حدوداً ۵۷٪ از بیماران، تمام کروموزوم X مفقود می باشد، که این امر به [بروز] یک کاریوتیپ ۴۵,X منجر می گردد. این بیماران کسانی هستند که به شدیدترین وجه مبتلا می شوند، و تشخیص اغلب در بدو تولد یا در اوایل کودکی قابل انجام است. ویژگیهای بالینی تیپک مرتبط با سندرم ترنو ۴۵٫٪ عبارتند از کندی چشمگیر رشد، که منجر می شود به [بروز] قامتی که بهطور غیرطبیعی کوتاه است (زیر صدک سوم)؛ تورم یشت گردن به علت اتساع مجاری لنفاوی (در دوران شیرخوارگی) که در کودکان بزرگتر به صورت پردهدارشدن گردن مشاهده مى شود؛ كوبيتوس والكوس (افزايش زاويه حامل بازوها)؛ پایین بودن خط خلفی رویش مو[ی سر]؛ قفسه سینه سپرمانند همراه با زیادبودن فاصله بین نوک دو پستان؛ کام بلند و قوسدار؛ خيز لنفي دست [از مج به پايين] و پا [از مج به پايين]؛ و انواع ناهنجاریهای مادرزادی از قبیل کلیه نعلی شکل، دریجه أئــورت دولتــی، و کــوآرکتاسیون V آئــورت (شکــل $^{V-1}$). ناهنجاریهای قلبی عروقی شایعترین علت مرگ در دوران کودکی هستند. در نوجوانی دختران مبتلا ویژگیهای جنسی ثانویه طبیعی را پیدا نمی کنند، اندامهای تناسلی خارجی در حد شیرخوارگی باقی میمانند، تکامل پستان ناکافی است و موهای زهار^ تقريباً ظاهر نمي شوند. اكثر آنها آمنوره اوليه دارند، و بررسی ریختشناختی تغییرشکل تخمد انها به نو ارهای سفیدی از داربست فیبرو که عاری از فولیکول میباشد را بـرملا مـیسازد. وضعیت ذهنی این بیماران معمولاً طبیعی است، ولی نقائص جزئی در پردازش اطلاعات غیرکلامی، و بینایی _ فضایی وجود

¹⁻ Klinefelter syndrome

³⁻ spermatogenesis

⁵⁻ Leydig cells

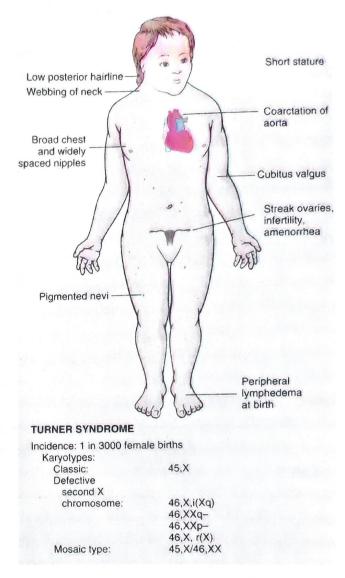
⁷⁻ coarctation

²⁻ gynecomastia

⁴⁻ azoospermia

⁶⁻ Turner syndrome

⁸⁻ pubic hair



شیکل ۱۶-۷ ویژگی های بالینی و کاریو تیپهای سندرم ترنر.

دارد. جالب این است که هیپوتیروئیدی ناشی از اتوآنتیبادیها مخصوصاً در زنان دارای ایزوکروموزوم Xp مشاهده میشود ۵۰٪ از این بیماران هیپوتیروئیدیسم بالینی پیدا میکنند. در بیماران بزرگسال، [مشاهده] ترکیبی از قامت کوتاه و آمنوره اولیه باید ظن قوی به سندرم ترنر را برانگیزد. این تشخیص با تعیین کاریوتیپ به اثبات میرسد.

حدوداً ۴۳٪ از مبتلایان به سندرم ترنر، یا موزائیک هستند (بهطوری که یکی از تبارهای سلولی ۴۵٫X است) و یا این که دارای ناهنجاریهای ساختاری کروموزوم X میباشند. شایعترین آنها حذف بازوی کوچک است، که به تشکیل ایزوکروموزومی از بازوی بلند، ((q10), (x,y), میانجامد. اثر خالص این ناهنجاریهای ساختمانی همراه، تولید مونوزومی خالص این ناهنجاریهای ساختمانی همراه، تولید مونوزومی

نسبی کروموزوم X است. ترکیبهایی از حذفها و موزائیسم گزارش شدهاند. درک ناهمگنی کاریوتیپی مرتبط با سندرم ترنر حائز اهمیت است چراکه این امر مسؤول گوناگونیهای چشمگیر در فنوتیپ میباشند. برخلاف بیماران فوقالذکر مبتلا به مونوزومی X، آنهایی که موزائیک بوده یا مبتلا به انواع حذفی میباشند ممکن است ظاهری تقریباً طبیعی داشته و فقط به آمنوره اولیه مراجعه کنند.

بیماریزایی مولکولی سندرم ترنر هنوز به طور کامل شناخته نشده است، ولی مطالعات مسائل جدیدی را روشین کردهاند. همان طور که قبلاً اشاره شد، هر دو کروموزوم X در حین اووژنز فعالند و برای تکامل تخمکها ضروری می باشند. در حین تكامل طبيعي جنيني تخمدانها حاوى ٧ ميليون اووسيت هستند. این اووسیتها بتدریج ناپدید می شوند به طوری که تعداد آنها در زمان منارک به حداکثر ۴۰۰٬۰۰۰ کاهش می یابد، و در زمانی که منوپوز اتفاق میافتد کمتر از ۱۰٬۰۰۰ عدد اووسیت باقی میماند. در سندرم ترنر تخمکهای جنینی در ابتدای امبریوژنز به طور طبیعی تکامل می یابند ولی فقدان کروموزوم X دوم باعث می شود که از دست رفتن اووسیتها سرعت بگیرد. این فرآیند در ۲ سالگی کامل می شود. به این ترتیب "منویوز قبل از منارک" اتفاق می افتد و تخمدان ها به صورت رشتههای فیبروز آتروفی شده و عاری از تخمک و فولیکول تحلیل می یابند (تخمدانهای نواری ۱). از آن جا که بیماران با سندرم ترنر ناهنجاری دیگر (غیرگونادی) نیز دارند، نتیجه گیری می شود که بعضی ژنهای مربوط به رشد طبیعی و تکامل بافت سوماتیک نیز باید بر روی کروموزوم X باشند. در میان ژنهای مولد فنوتیپ ترنر، ژن هومئوباکس ٔ (SHOX) کوتاه قدی بر روی کروموزوم Xp22.33 وجود دارد. این ژن یکی از ژنهایی است که در هر دو کروموزوم فعال میماند، و یک همولوگ فعال در بازوی کوتاه Y نیز دارد و از این نظر بیهمتاست. بنابراین هم مردان طبیعی و هم زنان دو رونوشت از این ژن را دارند. وجود فقط یک رونوشت از SHOX باعث کوتاهی قد می شود. در واقع حذف SHOX در ۲٪ تا ۵٪ از کودکان کوتاهقد که در دیگر لحاظ سالم بودند دیده شده است. اگرچه وجود یک رونوشت از SHOX می تواند اختلال رشد در سندرم ترنر را توضیح دهد، ولی برای توضیح دادن دیگر خصایص بالینی مهم مثل ناهنجاریهای قلبی و ناهنجاریهای غدد درونریز توجیهی ندارد. ژنهای متعدد دیگر موجود بر کروموزوم 🗴 نیز به وضوح در بروز این اختلالات دخيل هستند.

اخلاصه

اختلالات سیتوژنتیکی درگیرکننده کـروموزومهای جنسی

- در زنان یک کروموزوم X اعم از مادری یا پدری به طور تصادفی هنگام تکامل غیرفعال می شود (فرضیه لیون).
- در سندرم کلاین فلتر دو یا تعداد بیشتری کروموزوم X با یک کروموزوم Y (در نتیجهٔ عدم انفصال کروموزومهای جنسی) وجود دارد. بیماران دچار آتروفی بیضه، عقیمی، کاهش موی بدن، ژنیکوماستی و تظاهرات بدنی خواجگی هستند. سندرم کلاینفلتر، شایع ترین علت عقیمی مردان است.
- در سندرم ترنر مونوزومی نسبی با کامل ژنهای بازوی کوتاه کروموزوم X غالباً به علت فقدان یک کروموزوم X بازوی کوتاه کروموزوم X وجود دارد. قامت کوتاه، پرده بازوی کوتاه کروموزوم X وجود دارد. قامت کوتاه، پرده گردنی، کوبیتوس والگوس، ناهنجاریهای قلبی عروقی، آمنوره، فقدان صفات ثانویه جنسی و تخمدانهای فیبروزه از مشخصات بارز این سندرم هستند.

اختلالات تكرنى با الكوهاى غيرمعمول توارث

سه گروه از بیماریهای ناشی از جهشهای درگیرکننده یک ژن منفرد از قوانین مندلی توارث پیروی نمیکنند:

- بیماریهای ایجادشده توسط جهشهای تکرار سهتایی
- بیماریهای ایجادشده توسط جهشهایی در ژنهای میتوکندریایی
 - بیماریهای مرتبط با تغییر نواحی نقش پذیری ژنوم

جهشهای تکرار سهتایی

سندرم X شكننده

سندرم X شکننده نمونه اصلی بیماریهایی است که در آنها جهش ایسجادکننده (بیماری) در یک توالی طولانی تکرارشونده سه نوکلئوتیدی اتفاق میافتد. نمونههای دیگری از بیماریهای مرتبط با جهشهای تکرار سه نوکلئوتیدی عبارتند از بیماری هانتینگتون و دیستروفی میوتونیک درحال حاضر حدود ۴۰ بیماری با این نوع جهش ایجاد میشوند و تمامی اختلالات

کشفشده تا حدود زیادی با تغییرات دژنراتیو عصبی همراه هستند. در هر یک از این بیماریها، تقویت مجموعههایی اختصاصی از سه نوکلئوتید در درون ژن مربوطه کارکرد آن را مختل میسازد. ویژگیهای منحصر به فرد و معینی از جهشهای تکرار ترینوکلئوتید، که بعداً شرح داده میشوند، مسئول طرح غیرمعمول توارث بیماریهای مربوطه میباشند.

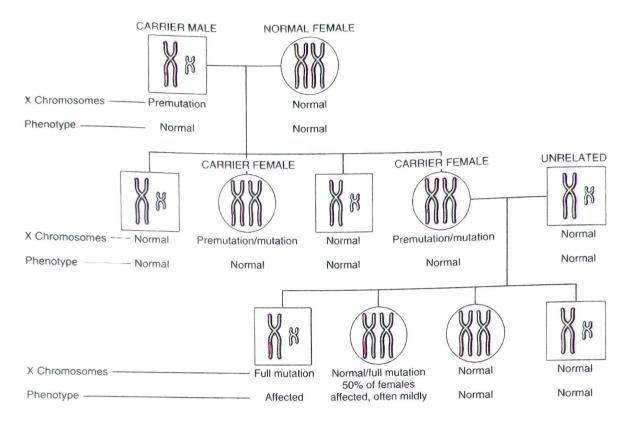
سندرم X شکننده از جهشی در ژن FMRI که بر روی Xq27.3 **قرار دارد ناشی میشود**. شیوع این بیماری ۱ در ۱۵۵۰ نـفر در مردان و ۱ در ۸۰۰۰ نفر در زنان میباشد. ابتلا به سندرم X شكننده دومين علت ژنتيكي شايع عقبماندگي ذهني بعد از سندرم داون است. این سندرم اسم خود را از ظاهر کاریوتیپی کروموزوم X در روش تشخیصی اصلیاش گرفته است: کشت سلولهای بیمار در یک محیط بدون فولات که معمولاً منجر به رنگپذیری غیریکنواخت یا تنگشدگی در بازوی بلند کروموزوم X مىشود. درحال حاضر اين روش با تحليل برپايه DNA تعداد تكرار سهتایی كه بعداً توضيح داده می شود جایگزین شده است. است. مردانی که به صورت بالینی تحت تاثیر قرار می گیرند عقبماندگی ذهنی متوسط تا شدید دارند. فنوتیپ جسمی مشخصه شایع، صورت کشیده با آرواره بزرگ، گوش های بزرگ برگشته و بیضههای بزرگ (ماکرو ارکیدیسم^۲) است. با این که این موارد مشخصه سندرم X شکننده هستند، این ناهنجاریها همیشه وجود ندارند و ممکن است کاملاً خفیف باشند. تنها ناهنجاری جسمی شاخص که حداقل در ۹۰٪ مردان پس از سن بلوغ با سندرم X شكننده قابل شناسایی است ما كرواركیدیسم مى باشد.

مانند تمام بیماریهای مرتبط با کروموزوم X، سندرم X شکننده غالباً مردان را گرفتار میکند، اگرچه تحلیل شجرهنامههای متعدد الگوهای انتقالی را مشخص کرده است که با دیگر اختلالات وابسته به جنس مغلوب مرتبط نیستند (شکل ۷-۱۷) که شامل موارد زیر می شود:

- مرد ۱۱ حامل. حدود ۲۰٪ از مردان که به وسیله تحلیل شجره نامه و تستهای مولکولی به عنوان حامل جهش X شکننده شناخته شده اند به صورت بالینی و سیتوژنتیکی نرمال بوده اند. به این علت که پدران حامل صفات را از طریق تمام دخترانشان (که از نظر فنوتیپی نرمال هستند) به نوه هایشان منتقل می کنند. این مردان "مردان انتقال دهنده طبیعی ۳ نامیده می شوند.
- زنان بیمار. ۳۰ تا ۵۰ درصد از زنان حامل با جهش X

¹⁻ myotonic dystrophy 2- macroorchidism

³⁻ normal transmitting males



شکل V-V شجره نامه X شکننده. کروموزومهای X و Y نشان داده شده اند. توجه کنید که در نسل نخست همه پسران طبیعی و همه دختران حاملند. طی تخمک زایی در زن حامل، پیش جهش گسترش یافته و به جهش تمام عیار مبدل می شود؛ از این رو در نسل بعدی همه مردانی که X دارای جهش تمام عیار را به ارث می برند، اغلب صرفاً به طور خفیف، مبتلا می شوند. بااین حال، تنها O X از زنانی که این جهش تمام عیار را به ارث می برند، اغلب صرفاً به طور خفیف، مبتلا می شوند.

شکننده در یک کروموزوم ممکن است ویژگیهای اختلال شناختی خفیف یا سایر اختلالات رفتاری را از خود بروز دهند. حدود ۲۰ درصد از این افراد، ویژگیهای نارسایی تولیدمثل زودرس را نشان میدهند (مراجعه به مبحث ذیل). وجود علایم در زنان حامل (گرچه خفیف)، در بیماریهای وابسته به X مغلوب، غیر معمول است.

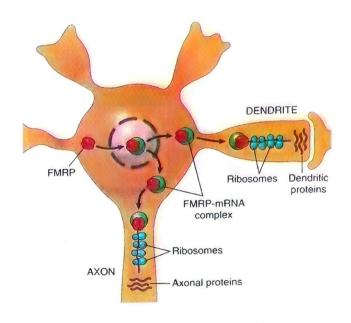
پیش بینی ۱. این کلمه به پدیدهای باز میگردد که به علت آن مشخصات بالینی سندرم X شکننده با هر نسل پیدرپی بدتر می شود. مثل اینکه جهش در حالیکه از فردی به نوهها و فرزندان نوهها انتقال می یابد، به طور فزایندهای مخرب تر می شود.

این مشخصات غیرعادی به طبیعت پویای این جهش وابسته است. در جمعیت طبعیی تعداد تکرار توالی CGG در ژن FMRIکم و در حدود میانگین ۲۹ عدد است. در حالی که افراد مبتلا ۲۰۰ تا ۴۰۰۰ تکرار دارند. این "جهشهای کامل" از یک دوره بینابینی پیشجهشی با ۵۲ تا ۲۰۰ تکرار CGG ایجاد شدهاند. ژنها و مردهای ناقل حامل پیش جهشها هستند. در

حین اووژنز (و نه در اسپرماتوژنز) پیش جهشها می توانند با تقویت بعدی تکرار CGG تبدیل به جهشهای کامل شوند که می تواند هم به فرزندان دختر و هم پسر منتقل شود. این مطالعات توجیهی برای اینکه چرا بعضی مردان حامل بیمار نیستند (این افراد حامل پیش جهش هستند) و این که چرا بعضی زنان خاص حامل بیمار می شوند (این افراد جهشهای کامل را به ارث برده اند) هستند.

روند بیماریزایی

پایه و اساس مولکولی سندرم X شکننده در حال کشف شدن است و با خاموشی فرآورده ژن FMR1 (که پروتئین عقبماندگی ذهنی خانوادگی (FMRP) است) ارتباط دارد. ژن طبیعی FMR۱ شامل تکرارهای CGG در منطقه ترجمه نشده ۵ است. هنگامی که تعداد تکرار ترینوکلئوپپتیدی در ژن FMR۱ از حداکثر ۲۳۰ بار بیشتر شود، DNA کل منطقه ۵ ژن بهطور غیرطبیعی متیله می شود. متیله شدن همچنین به سمت ناحیه



شمکل ۷-۱۸ الگوی عملکرد پروتئین عقب ماندگی ذهنی در اعصاب (FMRP). FMRP نقش مهمی در تنظیم ترجمه پروتئینهای آکسونی بازی میکند. این پروتئینها که به صورت منطقهای تولید می شوند نقشهای متفاوتی در ریز محیط سیناپس بازی میکنند.

راهانداز ژن گسترش می یابد که منجر به سرکوب ترجمه FMR1 می شود. به نظر می رسد غیبت FMRP به علت ایجاد تغییرات فنوتیپی باشد. FMRP به طور گستردهای در بافتهای طبیعی بیان می شود ولی مقادیر حد اکثری آن در مغز و بیضه پیدا می شود. شواهد فعلی پیشنهاد می دهند که FMRP یک پروتئین متصل شونده به RNA است که از سیتوپلاسم به هسته منتقل می شود، در آنجا به RNA است که از سیتوپلاسم به هسته منتقل آکسونها و دندریتها منتقل می کند (شکل ۱۸–۷). در سیناپس مجموعه FMRP و mRNA نقش حیاتی در تنظیم ترجمه مجموعه FMRP و mRNA نقش حیاتی در تنظیم ترجمه محامل "بسیار هماهنگ علت سندرم X شکننده باشد.

آتا کسی / ترمور X شکننره

گرچه پیشجهشهای CGG در ژن FMR1 در ابتدا بی ضرر فرض می شوند، می توانند بیماری ای را ایجاد کنند که به علت مکانیسم دخیل در آبه دست آوردن عملکرد سمی، از نظر فنوتیپی با سندرم که کشکننده متفاوت است. این بیماری هنگامی شناخته شد که متوجه شدند که حدود ۲۰٪ زنانی که پیش جهش را حمل می کنند (زنان حامل)، اختلال شناختی خفیف و نارسایی زودرس تخمدان (قبل از ۴۰ سالگی) بروز می دهند، و بیش از ۵۰٪ میردان حامل پیش جهش (مردان ناقل)، دچار سندرم میردان حامل پیش جهش (مردان ناقل)، دچار سندرم نورود ژنراتیو پیشرونده ای در دهه ششم زندگی می شوند. این

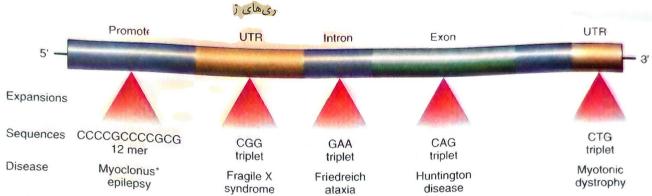
سندرم که آتاکسی اترمور X شکننده نامیده می شوند، با ترمورهای فعالیتی و آتاکسی مخچهای مشخص می شود و ممکن است به سمت پارکینسون پیشرفت کند.

چگونه پیش جهشها موجب بیماری می شوند؟ در این بیماری، ژن FMRI به جای متیله شدن و خاموش شدن، به رونوشت برداری ادامه می دهد. MRNAهای حاوی CGG که بدین ترتیب تشکیل می شوند "سمی" هستند. این ها در هسته تجمع یافته و انکلوزیون های داخل هستهای تشکیل می دهند. در این فرایند، mRNA تجمعیافته، پروتئین های اتصالی RNA را به خدمت می گیرند. شاید تجمع این پروتئین ها در محل با به خدمت می گیرند. شاید تجمع این پروتئین ها در محل غیرطبیعی منجر به وقایعی شود که برای سلول سمی هستند.

همان طور که گفته شد علاوه بر سندرم X شکننده بسیاری از بیماریهای دیگر نورودژنراتیو مرتبط با گسترش تکرار سه نوکلئوتیدی شناخته شدهاند. تعدادی از اصول کلی آن در این جا بیان می شوند:

- در تمام موارد عملکرد ژن به علت گسترش تکرارها تغییر می یابد، ولی حد اَستانه دقیقی که پیش بینی کند بیش جهش در چه زمانی به جهش کامل تبدیل می شود در هر اختلال متفاوت است.
- با این که گسترش در سندرم X شکننده در حین اووژنز رخ میدهد، در بقیه اختلالات مثل بیماری هانتینگتون پیش جهشها در حین اسپرماتوژنز به جهش کامل تبدیل می شوند.
- گسترش می تواند هر قسمتی از ژن را درگیر کند و محدوده ممكن مى تواند به دو دسته محدودتر تقسيم شود: أنهايي كه مناطق ترجمه نشده را تحت تاثیر قرار می دهند (مثل سندرم X شکننده) یا آنهایی که در مناطق کدکننده اتفاق میافتند (مثل بیماری هانتینگتون) (شکل ۱۹–۷). وقتی جهشها منطقه غیر کدکننده را مبتلا می کنند، به این علت که ساخت پروتئین سرکوب شده است (مثل FMRP) یک "عدم عملکرد" وجود دارد. در مقایسه، جهشهایی که قسمتهای ترجمه شدن ژن را درگیر میکنند باعث ایجاد پروتئین های بد تا خورده می شوند که این مسئله با عملکرد طبیعی پروتئین تـداخـل دارد (بـیماری هانتینگتون). بسیاری از ایـن جهشهای مضر عملکرد" شامل تکرارهای CAG هستند. این تکرارها قطعات پلی گلوتامین را کد میکنند و بیماری ناشی از آن گاهی به عنوان "بیماری پلیگلوتامین" نامیده میشود و به طور اولیه دستگاه عصبی را تحت تأثیر قرار می دهد. انباشت پروتئینهای بد تاخورده در تجمعاتی داخل سیتوپلاسم مشخصه شایع این گونه بیماریها است.

¹⁻ shuttle



شکل ۷-۱۹ محلهای گسترش و توالیهای گرفتار در بیماریهای منتخب ناشی از جهشهای تکرار نوکلئوتیدی. URT ، ناحیه ترجمه نشده. گرچه این بیماری به طرز محکمی در دسته بیماریهای ناشی از جهشهای تکرار نوکلئوتیدی قرار نمیگیرد، صرع میوکلونوس پیشرونده همانند سایر بیماریها در این گروه در اثر گسترش ارثی DNA به وجود میآید. قطعه گسترش یافته در ناحیه پیشبرنده ژن قرار دارد.

خلاصه

AND THE PROPERTY OF THE PARTY O

سندرم لاشكننده

- تقویت پاتولوژیک تـوالیهای سـه نـوکلئوتیدی سـبب جـهشهای فـقدان عـملکرد (سـندرم X شکـننده) یـا جـهشهای افـزایش عـملکرد (بـیماری هـانتینگتون) مـی شود. اغـلب چـنین جـهشهایی سـبب اخـتلالات نورودژنراتیو میگردند.
- سندرم X شکننده حاصل از دست رفتن عملکرد *FMR1* است و با عقبماندگی ذهنی، بزرگی بیضهها و ویژگیهای غیرطبیعی صورت مشخص میشود.
- در جمعیت طبیعی حدود ۲۹ توالی تکرار CGC از ژن EMR1 وجود دارد. مردان و زنان حاصل پیش جهش حاد با ۵۲ تا ۲۰۰ تکرار CGC را حمل میکنند که خود می تواند به ۴۰۰۰ تکرار در مـرحـله اووژنـز بینجامد (جهش کامل). هنگامی که جهشهای کامل به زادههای بعدی منتقل شوند، سندرم X شکننده رخ میدهد.
- آتا کسی/ترمور X شکننده در اثر بیان ژن FMR1 حاوی پیش جهش در بعضی زنان ومردان به وجود میآید. تجمع mRNA مربوطه در هسته به پروتئینهای خاصی که برای عملکرد طبیعی نورونها ضروری هستند، متصل شده و آنها را گرد هم میآورد.

بیماریهای ایجادشده توسط جهشهایی در ژنهای میتوکندریایی

میتوکندریها حاوی چندین ژن میباشند که آنزیمهای دخیل در فسفریلاسیون اکسیداتیو را کد میکنند. تفاوت توارث DNA میتوکندریایی و توارث DNA هستهای در این است که اولی با

توارث مادری مرتبط است. این ویژگی غیرعادی از این واقعیت ناشی میگردد که تخمکها در درون سیتوپلاسم سرشار خود میتوکندری دارند، درحالیکه اسپرماتوزوئیدها، اگر اصلاً میتوکندری داشته باشند، حاوی تعداد کمی از آنها میباشند. از اینرو، محتوای DNA میتوکندریایی تخم تماماً از تخمک گرفته میشود. بدین ترتیب، مادران ژنهای میتوکندریایی را به همه فرزندان خود، چه مذکر و چه مؤنث، انتقال میدهند؛ با این حال، باز هم دختران، و نه پسران، این DNA را به اعقاب خود منتقل

بیماریهای ایجادشده توسط جهشهایی در ژنهای میتوکندری میتوکندریایی نادر هستند. از آنجا که DNA میتوکندری آنزیمهای دخیل در فسفوریلاسیون اکسیداتیو را کدگذاری میکند، بیماریهایی که به علت جهش در این ژنها ایجاد میشوند، اعضایی را که وابستگی بیشتری به فسفریلاسیون اکسیداتیو دارند (عضلات اسکلتی، قلب و مغز)، درگیر میکنند. نوروپاتی بینایی ارثی لبر نمونه اصلی اختلالات در این گروه میباشد. این بیماری تخریبی عصبی خود را بهصورت از دسترفتن پیشرونده و دوطرفه دید مرکزی که پس از مدتی به کوری منجر میشود، نشان میدهد.

بیماریهای ایبجاد شده توسط تغییر در مناطق نقش پذیر ۳ سندرمهای پرادر - ویلی ۴ و آنجلمن ۵

همه انسانها دو نسخه از هر ژن را، که بر روی کروموزومهای همولوگ مادری و پدری حمل میشوند، به ارث میبرند (البته به غیر از کروموزومهای جنسی در مردان). معمولاً فرض را بر این قرار دادهاند که هیچ تفاوتی میان ژنهای همولوگ طبیعی

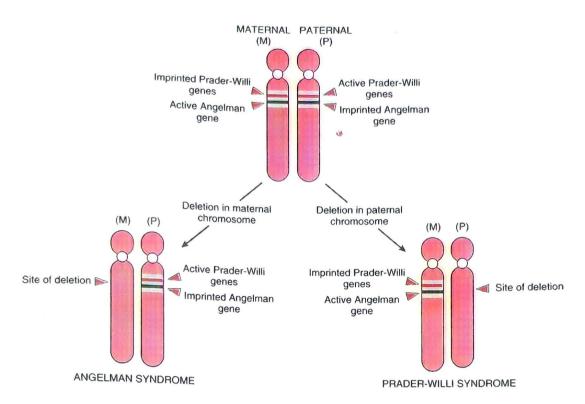
¹⁻ Leber's hereditary optic neuropathy

²⁻ neurodegenerative

³⁻ Imprinted regions

⁴⁻ Prader-willi syndrome

⁵⁻ Angelman syndrome



شیکل ۳۰-۷ نمای ترسیمی ژنتیک سندرمهای آنجلمن و پرادر ـ ویلی.

برگرفته از مادر یا پدر وجود ندارد. درواقع، این مطلب درباره بسیاری از ژنها صحت دارد. با این حال، امروزه ثابت شده است که در برخی ژنها، تفاوتهایی کارکردی میان ژنهای مادری و پدری وجود دارند. این تفاوتها برخاسته از فرآیندی اپیژنتیکی موسوم به نقش پذیری ژنومی میباشند، که از طریق آن برخی ژنها در خلال گامتزایی پدری و مادری به گونهای متمایزکننده شدن نسخهبرداری از آلل مادری اطلاق میشود، در حالی که شدن نسخهبرداری از آلل مادری اطلاق میشود، در حالی که نقش پذیری پدری بهمعنای غیرفعال شدن آلل پدری است. در سطح مولکولی، نقش پذیری با متیلاسیون راهانداژ ژن و حوادث مرتبط با آن مثل تعدیل پروتئینهای هیستونی متصل به میسکوت در ارتباط است. اثر کلی این موارد خاموشیژن است. نقش پذیری در تخمک یا اسپرم رخ میدهد و سپس به گونه ثابتی به تمام سلولهای سوماتیک حاصل از سلول تخم انتقال می یابد.

نقش پذیری ژنومی به بهترین وجه از طریق بررسی دو اختلال ژنتیکی ناشایع توضیح داده می شود: سندرم پرادر ـ ویلی و سندرم آنجلمن.

مشخصه سندرم پرادر ـ ویلی عقبماندگی ذهنی، کوتاهی قد، هیپوتونی ، چاقی، کوچکبودن دست [از مچ به پایین] و پا آاز مچ به پایین]، و هیپوگنادیسم است. در ۷۵–۶۰٪ از موارد، میتوان یک حذف بینابینی نوار q12 را در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ ردیابی

کرد [یعنی، (q11;q13)(tel(15)(q11;q13). در بسیاری از بیمارانی که فاقد یک ناهنجاری سیتوژنتیکی قابل ردیابی هستند، آنالیز FISH حذفهای کوچکتری را در درون همان ناحیه آشکار می سازد. حالب است که در همه موارد این حذف کروموزوم ۱۵ گرفته شده از پدر را مبتلا می سازد. برخلاف سندرم پرادر ـ ویلی، مبتلایان به سندرم أنجلمن، که ازنظر فنوتییی متمایز می باشد، با حذفی در همان ناحیه کروموزومی اما برگرفته از مادران شان، متولد می شوند. مبتلایان به سندرم آنجلمن نیز ازنظر ذهنی عقب مانده هستند، اما علاوه بر آن با راه رفتن آتاکسیک 7 ، تشنج، و خنده بیجا خود را نشان میدهند. به خاطر این خنده و آتاکسی، این سندرم، سندرم عروسک شاد خیمه شبازی ۴ نیز نامیده می شود. مقایسه این دو سندرم به روشنی اثرات «والد منشأ» را بر کارکرد ژن نشان میدهد. اگر همه ژنهای پدری و مادری موجود در درون کروموزوم ۱۵ به شیوهای یکسان بروز می یافتند، انتظار میرفت که ویـژگیهای بـالینی نـاشی از ایـن حـذفها، صرفنظر از خاستگاه والدی کروموزوم ۱۵، یکسان باشند.

اساس مـولکولی ایـن دو سـندرم را مـی توان در زمـینه نقش پذیری درک کرد (شکل - Y - Y). معتقدند کـه گـروهی از ژنهای کروموزوم مادری 15q12 دچار نقش پذیری می شوند (و

²⁻ deletion

⁴⁻ happy puppet syndrome

¹⁻ hypotonia

³⁻ ataxic gait

درنتیجه مسکوت میمانند)، و بنابراین تنها اَللهای دارای عملکرد به وسیله کروموزوم پدری تأمین می شوند. هنگامی که این ژنها در نتیجه بروز حذف (در کروموزوم پدری) از بین می روند، بیمار به سندرم پرادر ـ ویلی مبتلا می شود. در میان مجموعه ژنهایی که در سندرم پرادر ـ ویلی حذف میشوند، باور بر این است که متحمل ترین مجرم، دسته ژنی است که RNAهای کوچک هستهای (snoRNA) متعددی را رمزگذاری می کند. این RNAها در فرایند RNA پیامرسان دخیل هستند. به عکس، یک ژن مجزا که در همان ناحیه کروموزوم ۱۵ قرار دارد (UBE3A)، بر روی کروموزوم پدری دچار نقش پذیری میگردد. فقط اللي از اين ژن که منشأ مادري دارد در حالت طبيعي فعال است. UBE3A نوعی یوبی کوئیتین لیگاز را رمزگذاری می کند؛ که خانوادهای از آنزیمها هستند که سایر پروتئینهای سلولی را از طریق افزودن بخشهای یوبی کوئیتین برای تجزیه پروتئازومی رمزگذاری کنند (فصل ۱). به صورت طبیعی، تنها اَلل مادری ژن فعال است. حذف این ژن مادری بر روی کروموزوم ۱۵ منجر به سندرم اَنجلمن مىشود. تظاهرات نورولوژيك اَنجلمن اساساً در اثر عدم بیان UBE3A در نواحی خاصی از مغز به وجود می آیند. مطالعات مولکولی بیماران مبتلا به سندرم یرادر ـ ویلی که از نظر سیتوژنتیکی طبیعی هستند، نشان داده است که در برخی از موارد، هر دو کروموزوم ۱۵ که دارای ساختاری طبیعی هستند از مادر منشأ گرفتهاند. به ارثرسیدن هر دو کروموزوم متعلق به

یک جفت از یک والد، دیزومی تکوالدی نامیده میشود. اثر نهایی این حالت نیز مشابه موارد قبل است (یعنی بیمار فاقد یک مجموعه عملکردی از ژنهای کروموزوم ۱۵ پدری [که دچار نقش پذیری نشده باشند] است). سندرم آنجلمن، همانگونه که انتظار میرود، همچنین میتواند در نتیجه دیـزومی تکوالدی کروموزوم ۱۵ پدری ایجاد شود.

خلاصه

نقش پذیری ژنومی

- نقشپذیری به خاموش شدن رونویسی نسخههای مادری یا پدری برخی ژنهای خاص در هنگام گامتزایی اطلاق میشود. برای چنین ژنهایی تنها یک نسخه عملکردی در هر فرد موجود میباشد. فقدان آلل عملکردی (نه آلل نقشپذیر) توسط حذف سبب ایجاد بیماری میشود.
- سندرم پرادر ـ ویلی حاصل حذف کروموزوم پدری
 15q12 بوده و با عقبماندگی ذهنی، قامت کوتاه،
 هیپوتونی، چاقی و هپیوگنادیسم مشخص میشود.
- سندرم آنجلمن حاصل حذف ناحیه کروموزومهای مادری 15q12 بوده و با عقبماندگی ذهنی، اختلال تعادل، تشنج و خندههای نامتناسب بروز می کند.

بیماریهای کودکان

همانگونه که پیشتر ذکر و با چند مثال نشان داده شد، بسیاری از بیماریهای شیرخوارگی و کودکی خاستگاه ژنتیکی دارند. سایرین، هرچند ژنتیکی نیستند، یا منحصر به کودکان بوده و یا اشکال متمایز خود را در این مرحله از عمر پیدا میکنند و بنابراین در خور نام بیماریهای مربوط به کودکان میباشند. طی هر مرحله از تکامل، شیرخواران و کودکان، قربانی گروه تا حدی متفاوتی از بیماریها میشوند (جدول ۵–۷). واضح است که، بیماریهای شیرخوارگی (یعنی، سال اول عمر) بالاترین خطر مرگومیر را ایجاد میکنند. طی این مرحله، دوره نوزادی ۲ (۴ هفته اول عمر) قطعاً پرخطرترین زمان است.

پس از آن که شیرخوار سال اول عمر را به سلامت پشتسر گذاشت، دورنما به میزان چشمگیری روشن تر می شود. با این حال، ملاحظه این نکته هشیارکننده است که بین سنین ۱ سالگی و ۱۴ سالگی، آسیبهای ناشی از تصادفات علت اصلی مرگ می باشند. همه بیماری های نام برده شده در جدول ۵-۷ در

این فصل شرح داده نمی شوند، بلکه تنها تعداد اندک و منتخبی که شایعتر هستند، تشریح می گردند. هرچند اصول عمومی بیماری نئوپلاستیک و تومورهای خاص در سایر فصول موردبحث قرار گرفته اند، اما تعداد کمی از تومورهای کودکان شرح داده می شوند تا تفاوتهای موجود میان نئوپلاسمهای کودکان و بزرگسالان روشن شوند.

ناهنجارىهاى مادرزادى

ناهنجاریهای مادرزادی را میتوان به صورت نقائصی ساختاری که در بدو تولد وجود دارند تعریف نمود، هر چند برخی، از قبیل نقائص قلبی و آنومالیهای کلیوی، ممکن است تا سالها بعد از نظر بالینی آشکار نشوند. همانگونه که از بحث آتی معلوم خواهد

²⁻ neonatal period

جدول ۵-۷ علل مرگ براساس سن

علل* ميزان[¥] زيو يک سال ۵۸۲/۱

ناهنجاریهای مادرزادی، از شکل افتادگیها و اختلالات کروموزومی

اختلالات مرتبط با بارداری کوتاهمدت و وزن کم هنگام تولد

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)

نوزاد مبتلا به عوارض مادری بارداری

نوزاد مبتلا به عوارض جفتی، بند ناف و غشاهای جفتی

تصادفات (أسيبهاي غيرعمدي)

سپسیس باکتریایی نوزاد

سندرم زجر تنفسى نوزاد

بیماریهای دستگاه گردش خون

تصادفات (آسیبهای غیرعمدی)

خونریزی نوزادی

1-۴ سال

ناهنجاریهای مادرزادی، بدشکلیها، اختلالات

كروموزومي

آدم کشی و تجاوز

نئو پلاسمهای بدخیم

بیماریهای قلب #

9-4 سال ۱۲/۵

تصادفات (آسیبهای غیرعمدی)

نئو پلاسمهای بدخیم

ناهنجاری های مادرزادی و اختلالات کروموزومی

آدمکشی و تجاوز

بیماریهای قلب

۱۴–۱۴ سال

10/4

تصادفات (آسیبهای غیرعمدی)

نئوپلاسمهای بدخیم

آدمکشی و تجاوز

آسیب عمدی (خودکشی)

ناهنجاریهای مادرزادی، از شکل افتادگیها و اختلالات

كروموزومي

* علل به ترتیب شیوع فهرست شدهاند. تمام علل و میزان براساس آمار ۲۰۰۸ (نهایی) و ۲۰۰۹ (مقدماتی) می باشد.

¥ درصدها به صورت در ۱۰۰٬۰۰۰ نفر جمعیت تمام علل در هر گروه سنی بیان شدهاند.

بیماریهای قلبی به غیر از بیماریهای مادرزادی قلبی

شد، اصطلاح مادرزادی به معنای وجود یک اساس ژنتیکی برای نقائص مادرزادی نبوده یا آن را منتفی نمیسازد. تخمین زده میشود که حدود ۱۲۰٬۰۰۰ کودک دچار نقص در زمان تولد با بروز ۱ در ۳۳ نفر هر سال در ایالات متحده به دنیا میآیند. هـمانگونه کـه در جـدول ۵-۷ نشان داده شـده است، ناهنجاریهای مادرزادی از علل عـمده مرگومیر شیرخواران میباشند. به علاوه، اینها همچنان از علل چشمگیر ناخوشی، از کارافتادگی و مرگ در سراسر سالهای اولیه عمر میباشند.

پیش از شرح سبب شناسی و بیماریزایی ناهنجاریهای مادرزادی، لازم است برخی اصطلاحات مورد استفاده جهت توصیف خطاهای ایجاد شده در ریختزایی از تعریف نماییم.

- ناهنجاری ها خطاهایی اولیه در ریختزایی هستند. به عبارت دیگر، در این حالتها یک فرآیند ذاتی غیرطبیعی مربوط به تکامل وجود دارد. ناهنجاری ها معمولاً چندعاملی هستند، و در نتیجه نقص یک ژن واحد یا یک کروموزوم ایجاد نمی شوند. اینها ممکن است به صورت چندالگو خود را نشان دهند. برخی، از قبیل بیماری های مادرزادی قلب، نشان دهند. برخی، از قبیل بیماری های مادرزادی قلب، دستگاههای منفردی از بدن را درگیر میکنند، در حالی که در سایر موارد ناهنجاری های متعدد درگیرکننده اندامها و بافتهای بسیار ممکن است تواماً وجود داشته باشند (شکل بافتهای بسیار ممکن است تواماً وجود داشته باشند (شکل
- ازهمگسیختگیها، از تخریب ثانویه یک اند ام یا ناحیه ای از بدن که قبلاً از نظر تکاملی طبیعی بوده است ناشی می شوند. بنابراین، برخلاف ناهنجاریها، ازهمگسیختگیها در نتیجه یک آشفتگی خارجی در روند ریخت زایی رخ می دهند. نوارهای آمنیوتیک، که به معنای پارگی آمنیون همراه با شکل گیری «نوارها»یی در نتیجه این پارگی که قسمتهایی از جنین در حال تکامل را دربرگرفته، تحت فشار قرار داده یا به آن متصل می شوند می باشد، نمونه کلاسیک یک ازهمگسیختگی است (شکل ۲۲–۷). انواعی از عوامل می می توانند منجر به از هم گسیختگی شوند (به قسمتهای بعدی توجه کنید). از هم گسیختگیها توارث پذیر نبوده و از این رو با خطر عود در آبستنیهای بعدی مرتبط نیستند.
- ازشکل افتادگیها^۴، همانند از هم گسیختگیها، نمایانگریک اختلال خارجی در تکامل هستند، و نه یک خطای داتی در ریختزایی. از شکل افتادگیها مشکلات شایعی هستند و حدوداً ۲٪ از شیرخواران تازه به دنیا آمده را به درجات متغیر

²⁻ disruptions

¹⁻ morphogenesis

³⁻ amniotic bands

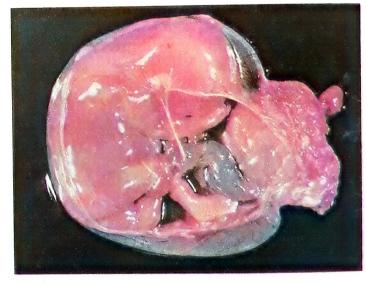
⁴⁻ deformations







شکل ۷-۲۱ شدت ناهنجاری های انسان از حالت جزئی تاکشنده متفاوت است. (A) پلی د اکتیلی (وجود یک یا چند انگشت اضافی) وسین د اکتیلی (به هم چسبیدن انگشتان)، اگر به تنهایی رخ دهند، پی آمدهای عملکردی اندکی دارند. (B) به همین ترتیب، شکاف لب (لبشکری)، با یا بدون کامشکری همراه، اگر به صورت یک ناهنجاری جداگانه و تنها رخ دهد با حیات سازگار خواهد بود؛ بااین حال، در این مورد، این کودک به یک سندرم ناهنجاری زمینه ای مبتلا بود (تریزومی ۱۳) و به علت نقائص قلبی شدید فوت کرد. (C) نوزاد مرده به دنیا آمده نمایانگر یک ناهنجاری شدید و اساساً کشنده است که در آن، ساختمانهای میانی صورت در هم ادغام شده و یا بد شکل گرفته اند؛ تقریباً در تمام موارد، این میزان از اختلال ریختزایی خارجی با ناهنجاری های شدید داخلی نظیر اختلال تکامل مغز و نقائص قلبی همراه است.



شعکل ۲۳-۷ نوارهای آمنیوتیک یکی از علل شایع ازهمگسیختگی هستند. در مثال نشان داده شده جفت در سمت راست دیاگرام است و نوارهای آمنیون که از بخش بالایی کیسه آمنیون پای جنین را دور زدهاند، توجه کنید.

مبتلا می سازند. آنچه در بیماریزایی از شکل افتادگیها اساسی است تحت فشار قرارگیری متمرکز یا فراگیر جنین در حال رشد توسط نیروهای بیومکانیکی غیرطبیعی است، که سرانجام به بروز انواع ناهنجاریهای ساختاری منجر میشود. شایع ترین عامل زمینهای مسؤول بروز از شکل افتادگیها، محدودیت رحمی است. بین هفتههای

۳۵ و ۳۸ آبستنی، افزایش سریع در اندازه جنین از رشد رحم پیشی گرفته و همچنین مقدار نسبی مایع آمنیوتیک (که در حالت طبیعی به عنوان یک بالشتک عمل میکند) کاهش می یابد. بدین ترتیب، حتی جنین طبیعی نیز در معرض درجاتی از محدودیت رحمی قرار دارد. با این حال، چندین عامل احتمال تحت فشار قرارگیری بیش از حد جنین را افزایش می دهند، شامل وضعیتهای مادری از قبیل افزایش می دهند، شامل وضعیتهای مادری از قبیل آبستنی اول، رحم کوچک، رحم دچار ناهنجاری (دوشاخ) اولیومیومها. عوامل مربوط به جنین، از قبیل وجود جنینهای چندگانه، الیگوهیدرآمنیوس، و نمایش خیرطبیعی جنینی، نیز ممکن است دخالت داشته باشند.

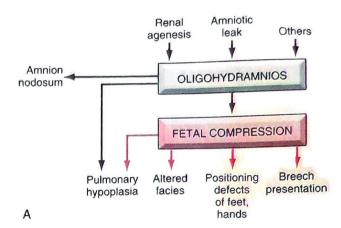
توالی به آنومالی های مادرزادی چندگانه ای اطلاق می شود که از اثرات ثانویه یک ناهنجاری متمرکز و احد در اند ام زایی ناشی می شوند. رویداد آغاز کننده ممکن است یک ناهنجاری، از شکل افتادگی، یا یک از هم گسیختگی باشد. یک نمونه عالی از این مطلب توالی الیگوهیدر آمنیوس (یا پوتر ۴) می باشد (شکل ۲۳۸–۷). الیگوهیدر آمنیوس، که بر کاهش می باشد (شکل ۲۳۸–۷). الیگوهیدر آمنیوس، که بر کاهش مایع آمنیوتیک دلالت دارد، ممکن است توسط انواع ناهنجاری های غیرمر تبط مادری، جفتی، یا جنینی ایب جاد شود. نشت مزمن مایع آمنیوتیک به علت پارگی آمنیون،

¹⁻ bicornuate 2- presentation

³⁻ sequence 4- organogenesis

⁵⁻ oligohydramnios

⁶⁻ Potter





شمکل ۷-۲۳ بسیماریزایی توالی اولیگوهیدرآمنیوس (پوتر) (A) شمکل ۷-۲۳ بسیماریزایی توالی افیرخوار مبتلا به توالی اولیگوهیدرآمنیوس (پوتر). به تخت شدن اجزاء چهره و پای بدشکل (Talipes equinovasas) توجه کنید.

نارسایی رحمی ـ جفتی ناشی از افزایش فشارخون یا توکسمی شدید در مادر، و آژنزی کیلیوی در جنین (چرا که ادرار جنین از اجزاء اصلی تشکیل دهنده مایع آمنیوتیک است) همگی از علل الیگوهیدرآمنیوس میباشند. تحت فشار قرارگیری جنین که با الیگوهیدروآمنیوس قابل توجه مرتبط میباشد به نوبه خود به بروز فنوتیپی کلاسیک، شامل مسطح شدگی اجزاء چهره و ناهنجاریهایی در دستها و پاها [هر دو از مچ به پایین] از نظر وضعیت قرارگیری، در شیرخوار تازه به دنیا آمده منجر میشود (شکل ۲۳۵–۷). مفاصل هیپ ممکن است دررفتگی پیدا

کرده باشند. رشد جدار قفسه سینه و ریهها که در آن محصور می باشند نیز، گاه تا حدی که دیگر بقاء ممکن نیست، مختل می شود. اگر ارتباط رویان شناختی میان این نقائص و رویداد آغازگر مربوطه شناسایی نشود، ممکن است یک توالی با یک سندرم ناهنجاری اشتباه گرفته شود.

- سندرم ناهنجاری به وجود چندین نقص که نمی تو ان آنها را براساس یک خطای آغازکننده متمرکز و احد در ریختزایی توجیه نمود اطلاق می شود. سندرمها در بیشتر موارد توسط یک عامل مسبب واحد (مثلاً، عفونت ویروسی یا یک ناهنجاری کروموزومی خاص) که همزمان چندین بافت را میتلا می سازد ایجاد می شوند.
- علاوه بر تعاریف کلی نام برده شده در بالا، برخی اصطلاحات عمومی به ناهنجاریهای اختصاصی اندام اطلاق می شوند. آژنزی به فقدان کامل یک اندام یا شکل ابتدایی آن اطلاق می شود؛ آپلازی آ و هیپوپلازی آ به ترتیب برای بیان تکامل ناکامل یا کمتر از حد طبیعی یک اندام به کار می روند؛ رشدنکردگی آ فقدان یک منفذ، معمولاً مربوط به یک اندام یا مجرای احشایی توخالی از قبیل رودهها یا مجاری صفراوی، را توصیف می کند.

سببشناسي

علل شناخته شده ناهنجاری های انسانی را می توان به سه دسته عمده گروهبندی کرد: ژنتیکی، محیطی و چند عاملی (جدول ۷-۶). تقریباً نیمی از آنها هیچگونه علت شناخته شدهای ندارند. علل ژنتیکی ناهنجاریها شامل همه مکانیسمهای قبلاً شرح داده شده بیماری ژنتیکی میباشند. عملاً همه سندرمهای كروموزومي با ناهنجاريهاي مادرزادي مرتبط هستند. نمونههایی از آنها شامل سندرم داون و سایر تریزومیها، سندرم ترنر، و سندرم کلاین فلتر می باشند. اکثر اختلالات کروموزومی درخلال گامتزایی ایجادشده و از این رو خانوادگی نیستند. جهشهای تک ژنی، که با توارث مندلی مشخص می شوند، ممکن است اساس ناهنجاریهای عمده را تشکیل دهند. به عنوان مثال، هولوپروزنسفالی شایعترین نقص تکاملی مغز قدامی و قسمت میانی صورت در انسان است (فصل ۲۳ را ببینید)؛ مسیرهای پیامرسانی Hedgehog نقش کلیدی در ریختزایی این ساختارها ایفا میکنند و جهشهایی که باعث از دست رفتن عملکرد تکتک اجزاء این مسیر می شوند در خانوادههای با سابقه هولوپروزانسفالی راجعه گزارش شدهاند.

¹⁻ agenesis 2- aplasia

³⁻ hypoplasia 4- atresia

علت موالید زنده دچار ناهنجاری (٪)* انهنجاریهای کروموزومی ۱۰–۱۰ توارث مندلی ۲–۱۰ محیطی عفونتهای مادری/جفتی ۳–۲ توکسو پلاسموز سیفیلیس توکسو پلاسموز سیفیلیس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) دیابت حالتهای بیماری مادری دیابت اندوکرینوپاتیها فنیل کتونوری دیابت آنتاگونیستهای اسید فولیک الکل داروها و مواد شیمیایی آندروژنها آنداروژنها آنداروژنها بالیدومید فنی توئین تالیدومید فنی توئین تالیدومید سایر مواد سایر مواد	ی	مادرزادی در آدم	علل ناهنجاريهاي	جدول ۶-۷
رنتیکی ادمنجاریهای کروموزومی ادمادی مندلی اتوارث مندلی محیطی عفونتهای مادری/جفتی اتوکسو پلاسموز سیفیلیس مینیلس استومگالوویروس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی دیابت حالتهای بیماری مادری اندوکرینو پاتیها انتاگونیستهای اسید فولیک الکل الکل الکل الکل الکل الکل الکل ا	Longitude of Collection and Collection and Collection of the Colle	NAME OF TAXABLE PARTY.	A CAST STATE OF THE STATE OF TH	علت
ناهنجاری های کروموزومی توارث مندلی توارث مندلی محیطی عفونتهای مادری اجفتی توکسو پلاسموز سیفیلیس سیفیلیس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (غیابت حالتهای بیماری مادری دیابت اندوکرینوپاتیها منیل کتونوری الکل داروها و مواد شیمیایی الکل الکل الکل انتاگونیستهای اسید فولیک انتروژنها تالیدومید فنی توئین تالیدومید سایر مواد سایر مواد				
توارث مندلی محیطی عفونتهای مادری/جفتی توکسوپلاسموز سرخجه سیفیلیس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (بات) دیابت حالتهای بیماری مادری فنیلکتونوری دیابت اندوکرینوپاتیها انتاگونیستهای اسید فولیک اندروژنها اندرومید فنی توئین تالیدومید وارفارین سایر مواد پر تودهی			San San Marie Control of the Control	ژنتیکی
محیطی عفونتهای مادری اجفتی سرخجه توکسو پلاسموز سیفیلیس سیفیلیس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) حالتهای بیماری مادری دیابت اندوکرینوپاتیها فنیل کتونوری داروها و مواد شیمیایی الکل داروها و مواد شیمیایی آنتاگونیستهای اسید فولیک آندروژنها آندروژنها سایدمید سایدمید سایر مواد پر تودهی	110		<u>ی</u> کروموزومی	ناهنجاریها
عفونتهای مادری اجفتی سرخجه سرخجه توکسوپلاسموز سیفیلیس سیفیلیس سیتومگالوویروس سیتومگالوویروس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) حالتهای بیماری مادری ۸–۶ دیابت آندوکرینوپاتیها فنیل کتونوری آندووری الکل الکل ۱ آنتاگونیستهای اسید فولیک آندروژنها آنتاگونیستهای اسید فولیک فنی توئین تالیدومید فنی توئین وارفارین سایر مواد سیس ر تینوئیک سایر مواد سایر مواد پر تودهی ۱ ~	7-1.			توارث مندلي
سرخجه سیفیلیس سیفیلیس سیفیلیس سیتومگالوویروس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) حالتهای بیماری مادری دیابت اندوکرینوپاتیها فنیلکتونوری داروها و مواد شیمیایی الکل داروها و مواد شیمیایی انتاگونیستهای اسید فولیک آنتاگونیستهای اسید فولیک وارفارین تالیدومید فنی توئین تالیدومید وارفارین سایر مواد سایر مواد پر تودهی				محيطي
توکسوپلاسموز سیفیلیس سیفیلیس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (بات) حالتهای بیماری مادری دیابت آندوکرینوپاتیها فنیل کتونوری داروها و مواد شیمیایی الکل الکل انتاگونیستهای اسید فولیک آندروژنها آندروژنها تالیدومید فنی توئین تالیدومید وارفارین سایر مواد سایر مواد	7-7		ادر <i>ی ا</i> جفتی	عفونتهای م
سیفیلیس سیتومگالوویروس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) حالتهای بیماری مادری دیابت اندوکرینوپاتیها داروها و مواد شیمیایی الکل الکل الکل انتاگونیستهای اسید فولیک آنتاگونیستهای اسید فولیک وارفارین تالیدومید اسید ۱۳–سیس ر تینوئیک سایر مواد پر تودهی				سرخجه
سیتومگالوویروس عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) حالتهای بیماری مادری دیابت اندوکرینوپاتیها اندوکرینوپاتیها الکل داروها و مواد شیمیایی انتاگونیستهای اسید فولیک اندروژنها تالیدومید فنی توئین تالیدومید وارفارین سایر مواد سایر مواد پر تودهی			موز	توكسوپلاس
عفونت با ویروس انسانی کمبود ایمنی (HIV) حالتهای بیماری مادری دیابت اندوکرینوپاتیها داروها و مواد شیمیایی الکل الکل انتاگونیستهای اسید فولیک آنتاگونیستهای اسید فولیک تالیدومید فنی توئین تالیدومید اسید ۱۳–سیس ر تینوئیک سایر مواد پر تودهی				سيفيليس
حالتهای بیماری مادری دیابت فنیلکتونوری آندوکرینوپاتیها داروها و مواد شیمیایی الکل الکل آنتاگونیستهای اسید فولیک آنتاگونیستهای اسید فولیک فنی توئین تالیدومید فنی توئین وارفارین سایر مواد پر تودهی			يروس	سيتومگالوو
دیابت اندوکرینوپاتیها داروها و مواد شیمیایی الکل الکل انتاگونیستهای اسید فولیک آنتاگونیستهای اسید فولیک فنی توئین تالیدومید وارفارین اسید ۱۳–سیس ر تینوئیک سایر مواد پر تودهی		ايمنى (HIV)	یروس انسان <i>ی</i> کمبود	عفونت با و
فنیلکتونوری اندوکرینوپاتیها داروها و مواد شیمیایی الکل الکل انتاگونیستهای اسید فولیک اندروژنها فنی توئین تالیدومید وارفارین اسید ۱۳–سیس ر تینوئیک سایر مواد پر تودهی	۶-۸		ماری مادری	حالتهای بیم
آندوکرینوپاتیها داروها و مواد شیمیایی الکل آنتاگونیستهای اسید فولیک آندروژنها فنی توئین تالیدومید وارفارین اسید ۱۳–سیس ر تینوئیک سایر مواد پر تودهی				ديابت
داروها و مواد شیمیایی ۱ ~ الکل آنتاگونیستهای اسید فولیک آندروژنها فنی توئین تالیدومید وارفارین اسید ۱۳–سیس ر تینوئیک سایر مواد پر تودهی ۱ ~			ى	فنيلكتونور
الكل أنتاگونيستهاى اسيد فوليک أندروژنها فنى توئين تاليدوميد وارفارين اسيد ١٣-سيس رتينوئيک ساير مواد پر تودهى			تىھا	آندوکرینو پ
أنتاگونيستهای اسيد فوليک آندروژنها فنی توئين تاليدوميد وارفارين اسيد ١٣–سيس رتينوئيک ساير مواد پر تودهي	~)		شیمیایی	
آندروژنها فنی توئین تالیدومید وارفارین اسید ۱۳–سیس رتینوئیک سایر مواد پر تودهی				الكل
فنی توئین تالیدومید وارفارین اسید ۱۳–سیس رتینوئیک سایر مواد پر تودهی ۱ ~			نهای اسید فولیک	أنتاكونيسن
تالیدومید وارفارین اسید ۱۳–سیس رتینوئیک سایر مواد پر تودهی ۱ ~ چند عاملی				آندروژنها
وارفارین اسید ۱۳–سیس رتینوئیک سایر مواد پر تودهی ۱ ~ چند عاملی				فنى توئين
اسید ۱۳–سیس رتینوئیک سایر مواد پرتودهی ۱ ~ چند عاملی				تاليدوميد
سایر مواد پر تودهی ۱ ~ چند عاملی ۲۵–۲۰		,		وارفارين
پرتودهی چند عاملی ۲۰-۲۵			سیس رتینوئیک	اسید ۱۳–۰
چند عاملی				ساير مواد
	~ 1			پر تودھی
C. C.	T+-TA			چند عاملی
17-77	48.			ناشناخته
* تولد زنده				* تولد زنده

تأثیرات محیطی از قبیل عفونتهای ویروسی، داروها، و پرتوتابیهایی که مادر طی آبستنی در معرض آنها قرار گرفته است، ممکن است باعث بروز ناهنجاریهای جنینی شوند (عنوان "ناهنجاری" در این زمینه مناسبت چندانی ندارد، چون از نظر تکنیکی، این ناهنجاریها نمایانگر ازهمگسیختگی هستند). از میان عفونتهای ویروسی نام بردهشده در جدول ۶-۷، سرخجه در قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰ از اهمیت بالاتری برخوردار بود. خوشبختانه سرخجه مادری و امبریوپاتی سرخجه حاصله در نتیجه ایمنسازی با واکسن سرخجه در کشورهای توسعهیافته عملاً ریشه کن شدهاند. انواع داروها و مواد شیمیایی، تراتوژن پنداشته شدهاند، اما شاید کمتر از ۱٪ از ناهنجاریهای مادرزادی

توسط این عوامل ایجاد می شوند. فهرست این عوامل شامل
تاليدوميد؛ الكل؛ داروهای ضدتشنج؛ وارفارين (داروی خوراکی
مالیدومید: الکل. داروله ی مست عرب الکل الله الله الله الله الله الله الله
شدید به کار می رود، می باشد. مثلاً، تالیدومید، که روزگاری در
اروپا به عنوان یک آرامبخش به کار می رفت (و در حال حاضر
اروپا به عنوان یک ارامباطی به در ای درمان انواع خاصی از سرطان به کار می رود) باعث میزان
برای درمان الواع حاصی از سراحی و سرای درمان الوام شد. الکل، فوق العاده بالایی (۸۰–۵۰٪) از ناهنجاریهای اندام شد. الکل،
که شاید عاملی باشد که امروزه بیش از همه استفاده می شود،
یک تراتوژن مهم محیطی است. شیرخواران مبتلا، کندی رشد
قبل و بعد از تولد، ناهنجاریهای صورت (میکروسفالی،
کوتاهبودن شکافهای پلکی، هیپوپلازی ماگزیلا)، و اختلالات
روانی ـ حـرکتی را از خـود نشان میدهند. این موارد را
روی همرفته سندرم الکل جنینی نامگذاری میکنند. در حالی که
تراتوژن بودن نیکوتین مشتق از دود سیگار هنوز به طور قطع ثابت
نشده است، ولی در زنان حاملهای که سیگار میکشند میزان بروز
بالایی از سقطهای خودبهخودی، زایمان زودرس، و
ناهنجاریهای جفت مشاهده میشود. نوزادان مادران سیگاری
غالباً در هنگام تولد وزن کمی داشته و ممکن است مستعد
سندرم مرگ ناگهانی نوزاد (SIDS) باشند. در پرتو این یافتهها،
بهتر است بهطور کلی در تمام طول حاملگی از تماس با نیکوتین
خودداری شود. از میان مشکلات مربوط به مادر که در جدول
۶-۷ فهرست شدهاند، دیابت شیرین عنوان شایعی است، و
على رغم پيشرفتهاي حاصله در نظارتهاي مامايي و كنترل
گلوکز در دوران بارداری، میزان بروز مالفورسیونهای عمده در
نوزادان مادران دیابتی در اکثر مطالعات همچنان بین ۶ تـا ۱۰
درصد باقی مانده است. هیپرانسولینمی جنین ناشی از
هیپرگلیسمی مادر، سبب ما کروزومی (بزرگی جثه) جنین می شود
(شامل ارگانومگالی و افزایش توده چربی و عضله بدن)؛
ناهنجاریهای قلبی، نقائص لوله عصبی، و سایر ناهنجاریهای
دستگاه عصبی مرکزی، برخی از ناهنجاریهای عمدهای هستند
که در امبریوپاتی دیابتی مشاهده م <i>ی</i> شوند.

وراثت چندعاملی، که به معنی تعامل بین اثرات محیطی با دو یا چند ژن با تأثیر کم میباشد، شایعترین علت ژنتیکی ناهنجاریهای مادرزادی است. در این دسته، برخی ناهنجاریهای نسبتاً شایع از جمله کام و لب شکافدار و نقائص لوله عصبی قرار دارند. اهمیت اثرات محیطی روی وراثت چند عاملی با توجه به کاهش قابل ملاحظهٔ بروز نقائص لولهٔ عصبی در اثر دریافت فولیک اسید در رژیم غذایی قبل از بارداری، برجسته میشود. خطر عود مجدد و شکل انتقال اختلالات چند برجسته میشود. خطر عود مجدد و شکل انتقال اختلالات چند عاملی در ابتدای این فصل مورد بحث قرار گرفتند.

روند بیماریزایی

بیماریزایی ناهنجاریهای مادرزادی پیچیده بوده و هنوز به خوبی درک نشده است. صرفنظر از عامل اتیولوژیک، دو اصل مهم و عمومی اسیبشناسی تکاملی با این موضوع مربوط می باشند:

۱. زمان بندی آسیب پیش از تولد اثر مهمی، هم بر وقوع و هم بر نوع ناهنجاری ایجاد شده، دارد. تکامل درون رحمی آدمی را می توان به دو مرحله تقسیم کرد: (۱) دوره رویانی، که ۹ هفته نخست آبستنی را اشغال میکند، و (۲) دوره جنینی، که هنگام تولد خاتمه می یابد.

- در او ایل دوره روبانی (۳ هفته نخست پس از باروری)،
 یک عامل آزاررسان یا به آن تعداد از سلولها که برای
 ایجاد مرگ و سقط کافی است آسیب می رساند، یا تنها به
 تعداد کمی از سلولها، که احتمالاً این امکان را برای رویان
 فراهم می سازد که بدون ابتلا به نقائص بهبود یابد. بین
 هفته های سوم و نهم رویان در برابر تراتوژنز فوق العاده
 آسیب پذیر است؛ اوج حساسیت در طی این دوره بین
 هفته های چهارم و پنجم است. طی این دوره است که
 اندامها در حال به وجود آمدن از لایه های سلول زایا
 می باشند.
- دوره جنینی که پس از اندامزایی میآید عمدتاً با رشد و رسیدگی بیشتر اندامها، به همراه کاهش بسیار در آسیبپذیری در برابر عوامل تراتوژن، مشخص میشود. درعوض، جنین در برابر کندی رشد یا آسیب به اندامهای از پیش شکل گرفته آسیبپذیر است. بنابراین، این امکان برای یک عامل تراتوژن مفروض وجود دارد که اگر قرارگیری در معرض آن در زمانهای مختلفی از آبستنی رخ دهد، ناهنجاریهای متفاوتی را ایجاد نماید.
- ۲. اثر متقابل پیچیده بین تراتوژنهای محیطی و نقایص ژنتیکی داخلی با این حقیقت مثال زده می شوند که خصایص دیس مورفوژنز ایجاد شده ناشی از زیانهای محیطی اغلب می توانند با نقایص ژنتیکی در راههایی که توسط این تراتوژنها مورد هدف قرار گرفتهاند تکرار شوند. چند مثال در ادامه آورده می شوند:
- سیکلوپامین یک تراتوژن گیاهی است. گوسفندان بارداری که با گیاهان حاوی سیکلوپامین تغذیه شدهاند برههایی به دنیا آوردهاند که ناهنجاری سری ـ صورتی شدید شامل هولوپروز انسفالی و سیکلوپی داشتهاند (به معنی یک چشم ادغام شده که منشأ اسم سیکلوپامین از همینجا است). این ترکیب یک بازدارنده قوی انتقال پیام Hedgehog در رویان است و هـمانطور کـه بـیان شـد جـهش در ژنهای

Hedgehog در زیرمجموعه جنینهای با هولوپروزانسفالی وجود دارد.

- اسید و البروئیک یک ضد صرع و تراتوژن شناخته شده است. این دارو بیان خانوادهای از عوامل رونویسی به نام پروتئینهای هومئوباکس (HOX) که بسیار صرفهجویی میشوند و برای تکامل بسیار حیاتی هستند را مختل میکند. در ستون مهرهها پروتئینهای HOX در طرحریزی اندام، ستون مهره و ساختارهای سری صورتی دخیل هستند، بنابراین غیرمنتظره نیست که جهش در خانواده ژنی HOX مسئول ناهنجاریهای مادرزادی است که خصوصیاتی مشابه خصوصیات امبریوپاتی اسید و الد وئک دارند.
- رتينوئيك اسيد all-trans كه مشتق ويتامين A (رتينول) است برای تکامل طبیعی و تمایز ضروری است و فقدان آن در زمان تشکیل رویان باعث مجموعهای از ناهنجاریها می شود که دستگاههای عضوی متعد شامل چشمها، دستگاه ادراری ـ تناسلی، دستگاه قلبی عروقی، دیافراگم و ریهها را دربر می گیرد (در مورد کمبود ویتامین A در دوران بعد از تولد فصل ۸ را ببینید). برعکس، قرار گرفتن بیش از اندازه در معرض اسید رتینوئیک نیز تراتوژن است. نوزادان متولد شده از مادرانی که به علت آکنه شدید با اسید رتينوئيک درمان مىشدند فنوتيپ قابل پيش بينى داشتند (المبريوپاتي السيد رتينوئيك)، كه اين فنوتيب شامل نقايص دستگاه عصبی مرکزی، قلب و نقایص سری ـ صورتی مثل شکاف کام و لب است. این مورد آخر می تواند از نقص تنظیم در اجزاء مسیر پیامرسانی فاکتور رشد تبدیلی بتا رد در (TGF-eta) که در بیماریزایی دخیل است ایجاد شود. در موشهایی که حذف ژن TGFB3 داشتند بهطور مشابه شکاف کام ایجاد شد. این مسئله نیز به رابطه عملکردی بین تماس با تراتوژنها و مسیرهای پیامرسانی به عنوان علت و معلول آنومالیهای مادرزادی تأکید میکند.

خلاصه

ناهنجارىهاى مادر زادى

- ناهنجاریهای مادرزادی حاصل اختلالات داخلی
 (ناهنجاریها) و خارجی (بدشکلیها، گسیختگیها)
 هستند.
- ناهنجاریهای مادرزادی میتوانند به سبب عوامل ژنی) ژنتیکی (اختلالات کروموزومی، جهشهای ژنی)

- محیطی (عفونتها، داروها و الکل) و یا چند علتی باشند.
- زمانبندی آسیب پیش از تولد اثر مهمی بر میزان ناهنجاری مادرزادی دارد به صورتی که وقایع زودرس معمولاً اثرات بیشتری دارند.
- اثر متقابل بین عوامل ژنتیکی و محیطی ناهنجاریها به
 کمک این حقیقت آشکار میشود که تراتوژنها اغلب
 راههای انتقال پیامی را هدف قرار میدهند که (قبلاً)
 جهش در آنها به عنوان علتی برای ناهنجاریهای
 مشابه گزارش شده است.

عفونتهای حول و حوش تولدا

عفونتهای جنین و نوزاد ممکن است از طریق گردن رحم (عفونتهای بالارونده) یا از طریق جفت (عفونتهای هماتولوژیک) کسب شوند.

• عفونتهای ترانس سرویکال، یا بالارونده ، مستلزم گسترش عفونت از مجرای گردن رحمی ـ واژنی بوده و ممكن است در درون رحم يا در خلال زايمان كسب شوند. $-\alpha$ بیشتر عفونتهای باکتریایی (مثلاً، استریتوکوک همولیتیک) و برخی عفونتهای ویروسی (مثل، هریس سيميلكس) به اين شيوه كسب مي شوند. عموماً، جنين عفونت را از طریق «استنشاق» مایع آمنیوتیک عفونی به درون ریدها یا از طریق عبور از یک مجرای زایمانی آلوده در طي زايمان، كسب ميكند. عفونت جنيني معمولاً با التهاب غشاءهای جفتی (کوریوآمنیونیت) و التهاب بند ناف (فونيزيت) * مرتبط است. اين روش گسترش معمولاً منجرّ به پنومونی و، در موارد شدید، سپسیس و مننژیت می گردد. عفونتهای خلال جفتی با عبور از جفت از طریق پرزهای کوریونی به گردش خون جنینی دست می یابند و در هـر زمانی از بارداری یا گاهی در مورد هپاتیت B و ویروس نقص ایمنی در زمان زایمان از طریق گردش خون مادری ـ جنيني منتقل مي گردند. اغلب انگلها (از جمله توکسوپلاسما و مالاریا) و عفونتهای ویروسی و تعداد اندکی از عفونتهای باکتریایی (نظیر لیستریا و تربونما) از طريق خون منتقل مي شود. تظاهرات باليني اين عفونتها بسیار متغیر است و تا حد زیادی به دورهٔ بارداری و نوع میکروب درگیر بستگی دارد. مهمترین عفونتهای خلال

جفتی را می توان به راحتی با سرواژه «TORCH» به خاطر

سپرد. مـوارد مـجموعه TORCH، توکسوپلاسما (T)، سیتومگالوویروس (C)، ویـروس هـرپس سرخجه (R)، یا تعدادی از سایر (O) میکروبها از قبیل تربونما پالیدوم هستند. این عوامل با هم گروهبندی میشوند چرا که ممکن است تظاهرات بـالینی و آسیبشناختی مشـابهی ممکن است تظاهرات بـالینی و آسیبشناختی مشـابهی داشته باشند. عفونتهای TORCH که در مراحل ابتدایی بارداری رخ میدهند، عواقب مزمنی در کودک دارند که شامل محدودیت رشد، عقبماندگی ذهنی، آب مروارید و ناهنجاریهای مـادرزادی قـلبی است. در حـالی کـه عفونتهایی که در مراحل بعدی بارداری رخ میدهند سبب غفونتهایی که در مراحل بعدی بارداری رخ میدهند سبب کوریورتینیت، بزرگی کبد و طحال، پنومونی و میوکاردیت). اخیراً، ویروس زیکا به عنوان عامل جدیدی ظاهر شده است کخربی مانند میکروسفالی و آسیب مغزی بر آنها بگذارد.

ییش رسی و کندی رشید درون رحمی

پیشرسی دومین علت مرگومیر نوزادان است (بعد از ۲۷ ناهنجاریهای مادرزادی) و به معنای سن حاملگی کمتر از ۲۷ هفته میباشد. همانگونه که میتوان انتظار داشت، آنهایی که پیش از اتمام آبستنی به دنیا می آیند، همچنین وزنی کمتر از حد طبیعی (۲۵۰۰g) دارند. عمدهترین عوامل خطرساز برای پیشرسی عبارتند از پارهشدن پیش از موعد غشاها، عفونت داخل رحمی که منجر به التهاب غشاهای جفتی میشود داخل رحمی که منجر به التهاب غشاهای جفتی میشود (کوریوآمنیونیت)، ناهنجاریهای ساختاری رحم، گردن رحم و جفت و چندقلویی (مثل حاملگی دوقلو). واضح است که کودکانی که پیش از کامل شدن دورهٔ حاملگی متولد میشوند، نسبت به نوزادان تمامرس در معرض خطر بالاتر مرگومیر و موربیدیتی فوادان تمامرس در معرض خطر بالاتر مرگومیر و موربیدیتی موعد^ آنها را به ویژه در برابر چند عارضه آسیبپذیر میسازد، از حمله:

- بیماری غشاء هیالین (سندرم زجر تنفسی)
 - \bullet انتروکولیت نکروزدهنده (NEC)
- خونریزی بستر زایا و خونریزی داخل بطنی (فصل ۲۳).
 - عوارض درازمدت شامل تأخير تكاملي

2- asscending

¹⁻ perinatal infections

nitis 4- funisitis

³⁻ choriamnionitis

⁶⁻ Other

⁵⁻ Rubella

⁸⁻ preterm

⁷⁻ prematurity

با اینکه نوزادان پیش از موعد، هنگام تولد وزن کمی دارند، ولی اگر وزن آنها با سن حاملگی تصحیح شود معمولاً متناسب خواهد بود. بهعکس، تا یکسوم از شیرخوارانی که کمتر از ۲۵۰۰۶ وزن دارند سر موعد متولد میشوند و بنابراین به جای نارس بودن کمتر از حدطبیعی رشد کردهاند. این شیرخوارانی که نسبت به سن آبستنی کوچک هستند (SGA) دچار محدودیت رشد جنینی می باشند. هر چند در بسیاری از موارد علت دقیق رشد جنینی می باشند. هر چند در بسیاری از موارد علت دقیق FGR نامعلوم است، اما FGR ممکن است از ناهنجاریهای جنینی، مادری یا جفتی ناشی شود.

- علل جنینی: این دسته شامل شرایطی است که رشد را علیرغم وجود منبع غذایی مادری مناسب مختل میسازند. اینها شامل اختلالات کروموزومی، ناهنجاریهای مادرزادی، و عفونتهای مادرزادی میباشند. اختلالات کروموزومی در ۲۷٪ جنینهای دچار محدودیت رشد و ۶۶٪ جنینهای مبتلا به ناهنجاریهایی که در سونوگرافی مستدل شدهاند، دیده می شود. عفونت جنینی در همه نوزادان دچار محدودیت رشد باید مد نظر قرار گیرد و عفونت گروه TORCH را به عنوان یک علت شایع همیشه باید در نظر داشت (مطالب قبلی را ببینید). کندی رشد، اگر توسط عوامل درونزاد جنین ایجاد شده باشد، متقارن است (یعنی، همه دستگاههای عضوی را به طور یکسان مبتلا میسازد).
- علل جفتی: شامل هر عاملی که مسیر تأمین رحمی ـ جفتی را دچار لطمه سازد میگردد. این لطمه ممکن است از جفت سرراهی (لانه گزینی جفت در قسمتهای پایین رحم) کنده شدن جفت (جداشدن جفت از دسیدوا به وسیله لخته پشت جفت)، یا انفارکتوس جفت، ناشی شود. در علل جفتی (و مادری) محدودیت رشد، کندی رشد نامتقارن است (یعنی، مغز نسبت به اندامهای احشایی از قبیل کبد بیشتر مصون می ماند).
- ورامل مادری با اختلاف بسیار نسبت به سایر عوامل، شایعترین علت نقص رشد در شیرخواران SGA میباشند. مثالهای مهم شامل بیماریهای عروقی از قبیل پرهاکلامپسی ("توکسمی حاملگی") (فصل ۱۹) و افزایش مزمن فشارخون میباشند. دسته دیگری از بیماریهای مادرزادی که به صورت روزافزونی در شرایط محدودیت رشد جنین شناسایی شده است بیماریهای ارثی یا اکتسابی افزایش انعقادپذیری (مانند ترومبوفیلیها) است (فصل ۴). فهرست سایر شرایط مادرزادی که سبب تولد نوزاد دچار فهرست رشد میشوند، طولانی است اما برخی از تأثیرات محدودیت رشد می شوند، طولانی است اما برخی از تأثیرات قابل پیشگیری عبارتند از سوءاستفاده مادر از مخدرها،

مصرف الکل و سیگارکشیدن شدید، (بخاطر بیاورید که بسیاری از این علل مشابه در بیماریزایی ناهنجاریهای مادرزادی نیز دخیلند). داروهایی که با همین روش سبب محدودیت رشد جنین میشوند شامل داروهای تراتوژن از جمله فنی توئین (یا دیلانتین، داروی ضدصرعی که به طور شایع استفاده می شود) و انواع غیر تراتوژن هستند. سوء تغذیه مادر (به ویژه افت قند طولانی) می تواند بر رشد جنین تأثیر بگذارد.

نوزاد دچار محدودیت رشد نه تنها در دورهٔ پیش از تولد بلکه در دوران کودکی و بزرگسالی نیز معلول میباشد. این افراد در معرض خطر بالای اختلال عملکردی مغزی، ناتوانیهای یادگیری و اختلالات حسی (نظیر درگیری بینایی و شنوایی)

سندرم زجر تنفسى نوزادان

شایع ترین علت عبارت است از سندرم زجر تنفسی (RDS)، که به علت تشکیل «غشاءهایی» در فضاهای هوایی محیطی شیرخوارنی که تسلیم این وضعیت میشوند. بیماری غشاء هیالین نامیده میشود. همه ساله حدود ۲۴٬۰۰۰ مورد از RDS در ایالات متحده گزارش میشوند، و پیشرفت در کنترل این شرایط به شدت مرگ ناشی از نارسایی تنفسی را از ۵۰۰۰ مورد در سال یک دهه گذشته به کمتر از ۹۰۰ مورد در سال کاهش داده است. این بیماری عمدتاً در نوزادان زودرس دیده میشود. علل کمتر شایعی برای زجر تنفسی در نوزادان وجود دارد که شامل آرام بخشی بیش از حد مادر، آسیب به سر جنین در طی زایمان، مکش خون یا مایع آمنیوتیک، و هیپوکسی درون رحمی ایجاد شده از طریق پیچیدن بندناف به دور گردن هستند.

روند بیماریزایی

این عارضه در ۶۰٪ نوزادان با سن بارداری زیر ۲۸ هفته، ۳۰٪ نوزادان با نوزادان با سن بارداری ۲۸ هفته و کمتر از ۵٪ نوزادان با سن بارداری بیش از ۳۴ هفته رخ می دهد. این بیماری همچنین ارتباطات قوی و غیرقابل تغییری با جنس مرد، دیابت مادری و وضع حمل با برش سزارین دارد.

¹⁻ small-for-gestational-age

^{2 -} placenta previa

³⁻ respiratory distress syndrome

⁴⁻ hyaline membrane disease

⁵⁻ aspiration

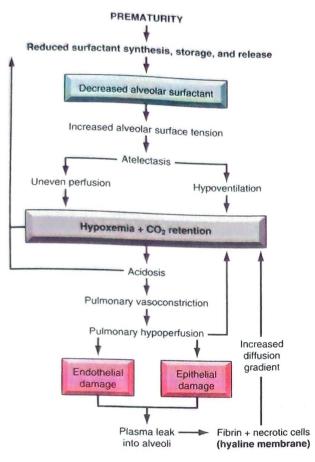
نقص بنیادین در RDS عبارت است از ناتوانی ریه نـارس در ساختن سورفاكتانت كافي. سورفاكتانت مجموعهاي است متشکل از فسفولیپیدهای دارای فعالیت سطحی، عمدتاً دی المیتوئیل فسفاتیدیل کولین (لسیتین) ۲ و دستکم دو گروه یروتئینی مرتبط با سورفاکتانت. ایجاد نارسایی شدید تنفسی در نوزادانی با نقص مادرزادی سورفاکتانت که به علت جهشهایی در ژنهای مربوط ایجاد میشود، اهمیت پروتئینهای مرتبط با سورفاکتانت را در عملکرد ریه نشان میدهد. سورفاکتانت توسط ینوموسیتهای نوع II ساخته می شود و، با نخستین تنفس نوزاد سالم، به سرعت سطح حبابچهها را می پوشاند، که این امر کشش سطحی را کاهش داده و بدین ترتیب فشار مورد نیاز برای باز نگه داشتن حبابچهها را کاهش میدهد. در ریهای که از نظر سورفاکتانت کمبود دارد، حبابچهها معمولاً روی هم میافتند، و تلاش دمی نسبتاً بیشتری در هر نفس لازم است تا حبابچهها را باز کند. شیرخوار مبتلا به سرعت از نفس کشیدن خسته می شود، و اَتلکتازی^۳ فراگیر شروع میشود. هیپوکسی حاصله یک توالی از رویدادها را به راه می اندازد که به آسیب اپی تلیال و آندوتلیال و در نهایت به تشکیل غشاءهای هیالین منجر می شود (شکل ٧-٢٤). همان طور كه بعداً گفته خواهد شد، تصوير باليني نقص سورفاکتانت به کمک درمان با سورفاکتانت برطرف خواهد شد. ساخت سورفاكتانت توسط هورمونها تنظيم ميشود. كورتيكواستروئيدها تشكيل ليبيدهاي سورفاكتانت و أپوپروتئينهاي مرتبط با أنها را تحريک ميکنند. به اين ترتيب، شرایط مرتبط با استرس داخل رحمی و محدودیت رشد چنین که ترشح کورتیکواستروئیدها را افزایش میدهند، خطر بروز RDS را کمتر میکنند. ساخت سورفاکتانت به دلیل سطوح جبرانی و بالای انسولین در خون مادران دیایتی، در نوزادان این مادران سرکوب می شود و سطح بالای انسولین سبب خنثی شدن اثرات استروئيدها مى شود. اين مطلب ممكن است خطر بالاتر بروز RDS را در شیرخوارانی که از مادران دیابتی به دنیا می ایند توجیه نماید. معلوم شده است که وضع حمل ساخت سورفاکتانت

اريختشناسي

ریهها در شیرخواران مبتلا به RDS اندازه طبیعی داشته اما سنگین و نسبتاً بیهوا میباشند. این ریهها رنگ ارغوانی خالداری داشته و از نظر میکروسکوپی، بافت توپر، با حبابچههایی کمتکاملیافته و عموماً روی هم افتاده (دچار

را افزایش می دهد؛ به همین دلیل، انجام عمل سزارین قبل از

شروع زایمان ممکن است خطر RDS را افزایش دهد.



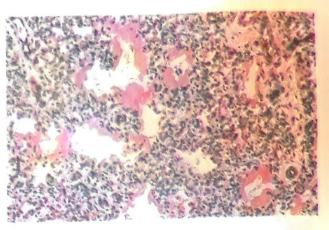
شعکل ۲۴-۷ فیزیو پاتولوژی سندرم زجر تنفسی (متن را ببنید).

آتلکتازی)، به نظر می رسد. اگر شیرخوار در چند ساعت اول عصر بیرد، تنها خرده ریزه سلولی نکروتیک در برونشیولهای انتهایی و مجاری حبابچهای وجود دارد. در مراحل بعدی سیر بیماری، غشاهای هیالن ائوزینوفیلی مراحل بعدی سیر بیماری، غشاهای هیالن ائوزینوفیلی مشخصه، برونشیولهای تنفسی، مجاری حبابچهای، و حبابچههای پراکنده را مفروش میسازند (شکل ۲۵-۷). این غشاها، حاوی سلولهای ابی تلیال نکروتیک مخلوطشده با پروتئینهای پلاسمایی خارجشده از عروق می باشند، کاهش قابل ملاحظهای در واکنش التهابی نوتروفیلهای مرتبط با این غشاها دیده می شود. ضایعات بیماری غشای هیالینی هرگز در نوزادان مرده و نوزادانی که ظرف چند ساعت پس از تولد می میرند، دیده نمی شود. اگر شیرخوار پس از چند روز بیمیرد، شواهد تغییرات ترمیمی، شامل تک ئیر روز بیمیرد، شواهد تغییرات ترمیمی، شامل تک ئیر پنوموسیتهای نوع II و فیبروز بینابینی، دیده می شوند.

²⁻ lecithin

^{1 -} surfactant

³⁻ atelectasis



شعکل ۲۵-۷ بیماری غشاء هیالین (رنگ آمیزی H&E). آتلکتازی و اتساع پراکنده حبابچهها وجود دارد. به غشاءهای هیالینی ضخیم ائوزینوفیلی پوشاننده حبابچههای متسع توجه کنید.

تظاهرات باليني

تظاهرات بالینی کلاسیک بیماری قبل از شروع درمان با سورفاکتانت با منشأ خارجي قبلاً شرح داده شده است. سير بالینی و پیش اَگهی RDS متغیر است و به رسیدگی جنین و وزن زمان تولد و سرعت آغاز درمان بستگی دارد. تمرکز اصلی در RDS متوجه پیشگیری میباشد که خواه از طریق تأخیر زایمان تا زمان بلوغ کامل ریه یا القای بلوغ ریه در جنین در معرض خطر میباشد. از أنجا که ترشحات ریوی وارد مایع آمنیون میشوند، تجزیه فسفولیپیدهای آن تخمین خوبی از سطح سورفاکتانت تا غشای حبابچهای به دست میدهد. تجویز پیشگیرانه سورفاکتانت با منشأ خارجی در زمان تولد نوزادان بسیار نارس (سن بارداری کمتر از ۲۸ هفته) بسیار مؤثر است به طوریکه مرگ نوزادان به علت RDS اکنون ناشایع گشته است.

در موارد غیرییچیده، بهبود در مدت ۳ تا ۴ روز حاصل می شود. در نوزادان درگیر، اکسیژن مورد نیاز می باشد. با این حال غلظت بالای اکسیژن تجویز شده توسط ونتیلاتور در طولانیمدت با دو عارضه شناخته شده همراه است: فیر ویلازی پشت عدسی (رتینوپاتی ناشی از نارسی کنامیده می شود) در چشمها و دیسپلازی برونکویولمونری (BPD). خوشبختانه، امروزه با وجود تكنيكهاي مالايمتر تهويه، درمان گـلوکوکورتیکوئیدی قـبل از تـولد، و درمان پیشگیرانه با سورفاکتانت، شیوع هر دوی این عوارض به صورت چشمگیری کاهش یافته است. به صورت خلاصه در ذیل توضیح داده شده است:

• رتینوپاتی ناشی از نارسی بیماریزایی دو مرحلهای دارد. در مرحله درمان با فشار اکسیژن بالا (مرحله ۱)، بیان عامل رشد

اندوتليال پيش عروق (VEGF) واضحاً كاهش يافته است و سبب آپوپتوز سلول اندوتلیال می گردد. پس از بازگشت به تهویه هوای اتاق که فشار اکسیژن به نسبت پایین تری دارد (مرحله II) سطوح VEGF مجدداً افزایش می یابد و سبب تکشیر عروق شبکیه (رگزایی جدید") می شود که مشخصة ضايعات شبكيه است.

اختلال اصلی در BPD کاهش شدید در دیوارهبندی آلوئولی (که به صورت ساختارهای بزرگ و ساده شده آلوئولی تظاهر می یابد) و پیکربندی بدشکل مویرگی است. بنابراین دید فعلی است که BPD به علت اختلال قابل بازگشت در تكامل ديواربندى ألوئولى مرحله ساكولار اتفاق مىافتد. عوامل متعدد مثل افزايش اكسيژن خون، هيپرونتيلاسيون، نارسی، سیتوکینهای التهابی و اختلال توسعه رگها باعث ایجاد BPD می شوند و به عنوان عامل افزایش دهنده و یا تقويتكننده أسيب عمل ميكنند.

نوزادانی که از RDS جان سالم بدر میبرند در معرض خطر سایر عوارض ناشی از تولد زودرس قرار دارند که مهم ترین آنها مجرای شربانی باز، خونریزی درون بطنی و انتروكوليت نكروزدهنده است. بدين ترتيب على رغم اينكه پیشرفتهای تکنیکی جان بسیاری از نوزادان دچار RDS را نجات داده است، اسیبپذیری نوزادان نارس افزایش یافته

خلاصه

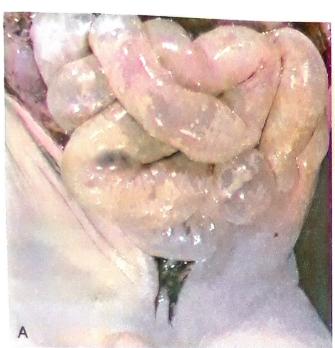
سندرم زجر تنفسى نوزادان

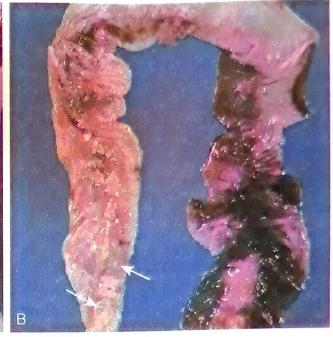
- RDS نوزادان (بیماری غشای هیالین) بیماری نوزادان زودرس است و اغلب موارد در نوزادان با سن بارداری کمتر از ۲۸ هفته رخ میدهد.
- اختلال اصلی RDS نارسایی سورفاکتانت ریوی ناکافی است که سبب عدم بادشدگی ریهها پس از تولد
- مشخصه ريخت شناسي RDS وجود غشاهاي هيالين (دارای سلولهای اپیتلیال نکروز شده و پـروتئینهای پلاسما) در مجاری هوایی میباشد.
- با تجویز پیشگیرانه استروئیدها، درمان با سورفاکتانت و بهبود روشهای تهویهای، RDS میتواند بهبود یابد.

²⁻ Retinopathy of prematurity 1- Retrolental fibroplasia

Neovascularization

بیماری ی رت ی "





شیکل ۳۶-۷ انتروکولیت نکروزان. (A) مطالعه پس از مرگ در یک مورد شدید نشان می دهد که کل روده باریک شدیداً متسع شده و جدار آن به میزان چشمگیری نازک شده است (معمولاً این حالت حاکی از پارگی قریبالوقوع است). (B) قسمت محتقن ایلئوم، با نواحی انفارکتوس خونریزی دهنده و نکروز خلال جداری که در زیر میکروسکوپ مشاهده می شود، مطابقت دارد. حبابهای گاز زیرمخاطی از می توان در چند ناحیه مشاهده کرد (پیکانها).

عارضه درمان درازمدت RDS شامل رتینوپاتی ناشی از نارسی و دیسپلازی برونکوپولمونری است. بروز هر دو عارضه با بهبود روشهای درمان RDS، کاهش بافته است.

انتروكوليت نكروزدهنده

انتروکولیت نکروزدهنده (NEC) عمدتاً عارضه نوزادان پیشرس است و شیوع آن با سن بارداری نسبت معکوس دارد. شیوع عارضه تقریباً یک مورد از هر ۱۰ نوزاد بسیار کم وزن است (کمتر از ۱۵۰۰۶). بیشتر موارد علاوه بر نارسی با تغذیه رودهای نیز در ارتباط هستند که نشان میدهد بعضی از عوامل آسیبرسان بعد از تولد (مثل مواجهه با باکتریها) باعث آبشاری از وقایع می شوند که در نهایت منجر به تخریب بافتی می شود. با این که احتمالاً عوامل عفونی در بیماریزایی نقش دارند، ارتباط هیچ باکتری عوامل عفونی در بیماریزایی نقش دارند، ارتباط هیچ باکتری بیماریزای خاصی با این بیماری شناخته نشده است. تعداد زیادی از واسطههای التهابی با NEC مرتبط دانسته نشدهاند. فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) با افزایش آپوپتوز انتروسیتها و ایجاد اختلال در اتصالات محکم بین سلولی تفوذپذیری لایه

مخاطی را افزایش می دهد و به این ترتیب به عنوان یک واسطه خاص "آتش التهاب را شعلهور می کند".

NEC معمولاً ایلئوم ترمینال، سکوم، و کولون راست را درگیر میکند، گرچه هر قسمتی از رودههای بزرگ یا کوچک ممکن است درگیر شوند. قسمت مبتلای روده متسع، شکننده، و محتقن میشود (شکل ۲۶–۷)، و یا شدیداً دچار گانگرن میگردد. سوراخشدن روده توام با پریتونیت ناشی از آن ممکن است مشاهده شود. در زیر میکروسکوپ، نکروز انعقادی مخاطی یا جداری، زخمشدگی، کولونیزاسیون باکتریایی، و حبابهای گاز یرمخاطی، همگی از ویژگیهای مرتبط با NEC میباشند. تغییرات ترمیمی، نظیر بافت گرانولاسیون و فیبروز، ممکن است در مدت کوتاهی پس از حمله حاد بیماری مشاهده شوند.

سیر بالینی نسبتاً مشخص است که با شروع مدفوعهای خونی، اتساع شکمی، و بروز کلاپس جریان خون میباشد. تصاویر رادیوگرافی شکم غالباً وجود گاز را در داخل جدار روده نشان میدهند". اگر NEC به موقع تشخیص داده شود، میتوان آن را بهصورت محافظه کارانه کنترل و درمان کرد، ولی بسیاری از موارد (۶۰–۲۰٪) مستلزم مداخله جراحی و رزکسیون قطعات نکروتیک روده میباشند. NEC با میزان بالایی از مرگومیر

¹⁻ pneumatosis intestinalis

²⁻ Tight junctions

 ³⁻ pneumatosis intestinalis

حوالی تولد همراه است؛ نوزادانی که جان سالم به در میبرند غالباً به دلیل فیبروز ایجادشده در فرآیند ترمیم، دچار تنگیهای متعاقب NEC میگردند.

سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار

مرکز ملی سلامت کودک و تکامل انسان ، SIDS را به صورت «مرگ ناگهانی و غیرمترقبه شیرخوار زیر یک سال که مرگ او پس از انجام کالبدشکافی کامل، بررسی صحنه مرگ، و مرور شرح حال بيمار، باز هم توجيه نشده باقي بماند» تعريف ميكند. تأكيد اين نکته م<mark>هم است که بسیاری</mark> از موارد مرگ ناگهانی در شیرخوارگی اساس بیوشیمیایی یا آناتومیک در کالبدشکافی داشتهاند (جدول ٧-٧)؛ این موارد نباید به عنوان SIDS شمرده شوند، بلکه بـه صورت مرگ ناگهانی و غیرمنتظره شیرخوار (SUID) نامیده می شوند. طبق تخمین مرکز پیش گیری و کنترل بیماری، SIDS در حدود نیمی از موارد SUID در ایالات متحده را تشکیل میدهد. یک جنبه SIDS که در تعریف آن مورد تایید قرار نگرفته است، آن است که مرگ عموماً در هنگام خواب رخ می دهد، بنابراین علت نامگذاری مرگ در گهو اره مشخص می گردد. SIDS علت اصلی مرگ در سنین ۱ ماهگی تا ۱ سالگی در ایالات متحده است و سومین علت اصلی مرگ در این گروه سنی پس از ناهنجاریهای مادرزادی و بیماریهای ناشی از نارسی و وزن کم تولد محسوب می شود. این سندرم علت اصلی مرگ طی سال اول زندگی در کشورهای پیشرفته است. اکثراً شیرخواران بین سنین ۲ و ۴ ماهگی هستند. SIDS در فرزند قبلی خانواده خطر را تا ۵ برابر در فرزند بعدی را افزایش میدهد. در این موارد باید کودک آزاری را با دقت مورد بررسی قرار داد.

روند بیماریزایی

کارک به عنوان یک وضعیت چند عاملی پذیرفته شده است و ترکیبی از علل مختلف مطرح میباشد. «مثلث خطر» SIDS سه متغیر هم پوشاننده دارد: (۱) نوزاد مستعد، (۲) مرحله حیاتی تکامل کنترل هومئوستاز و (۳) یک یا چند عامل خارجی. براساس این مدل، عوامل مختلفی نوزاد را مستعد مرگ ناگهانی در مرحله حیاتی تکامل هومئوستاز میسازند (از ۱ ماهگی تا یک سالگی). در عوامل مستعدکننده ممکن است با نوزاد و یا والدین او در ارتباط باشند در حالی که عوامل خطرساز خارجی با محیط در ارتباط هستند (جدول ۷-۷). با اینکه عوامل متعددی با "نوزاد متسعد" در ارتباطند، اماقوی ترین فرضیه آن است که SIDS به علت تکامل تأخیری در برانگیختگی و کنترل قلبی ریوی ایجاد می گردد. نواحی ساقه مغز به ویژه هسته قوسی در سطح داخلی شکمی نواحی ساقه مغز به ویژه هسته قوسی در سطح داخلی شکمی

جدول ۷-۷ عوامل مرتبط با سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار والدین

سن کم مادر (کمتر از ۲۰ سال) سیگارکشیدن مادر در هنگام بارداری سوءاستفاده دارویی در هر یک از والدین به ویژه مصرف ماری جوانا توسط پدر و مصرف مخدر یا کوکائین توسط مادر فواصل کوتاه بین بارداریها

مراقبت ديررس پدريا فقدان أن

وضعيت اقتصادى اجتماعي پايين

ر نژاد آفریقایی آمریکایی و امریکایی هندی (؟ عوامل اجتماعی -اقتصادی)

نوزاد

اختلالات ساقه مغز که با نقص برانگیختگی و کنترل قلبی ریوی همراهند

پیشرسی و یا وزن کم هنگام تولد

جنس مذکر

حاصل تولد متعدد (چندقلویی)

SIDS در فرزند قبلی

عفونتهای تنفسی دور از انتظار

پلیمرفیسم در ژنهای سلولهای زایا

محيطي

وضعیت خوابیده به شکم خوابیدن روی سطح نرم دمای بالا

خوابیدن با والدین در ۳ ماه اول زندگی

اختلالات پس از تولد در موارد SIDS دور از انتظار

فونتها

میوکاردیت ویروسی

برونكوپنوموني

اختلالات مادرزادی دور از انتظار

تنگی مادرزادی آئورت

اختلال در منشاء شریان کرونر چپ از شریان ریوی

کودک آزاری تروماتیک

خفه کردن عمدی (filicide)

نقایص ژنتیکی و متابولیک

سندرم QT بلند (جهش SCN5A و KCNQI

اختلالات اكسيداسيون اسيد چرب (جهش (SCHAD.LCHAD

(MCAD

کاردیومیوپاتی هیستوسیتوئید (جهشهای MTCYB) واکنش غیرعادی التهابی (حذف ناکامل در C4a و C4b)

¹⁻ The national institue of child health and human development

^{2.} crib death \ cot death

مدولا نقش اساسی در "برانگیختگی" بدن در پاسخ به محرکهای زیانبار از جمله دی اکسید کربن بالا، هیپوکسی و آسیب دمایی هنگام خواب دارند. سیستم سروتونرژیک (۲۰-۱۵) بصل النخاع در این پاسخهای "برانگیختگی" و تنظیم سایر عملکردهای هموستازی ضروری مانند تلاش تنفسی، فشارخون، و رفلکسهای راه هوایی فوقانی دخیل است. ممکن است ناهنجاریهای پیامرسانی وابسته به سروتونین در ساقه مغز، اساس SIDS در بعضی شیر خواران را تشکیل دهد.

در میان علل محیطی بالقوه، موقعیت خوابیده به شکم، خوابیدن روی سطح نرم، و استرس گرمایی مهمترین عوامل خطر قابل تغییر SIDS میباشند. بسیاری از مطالعات به صورت واضحی نشان دادهاند که در شیرخوارانی که به شکم میخوابند، احتمال SIDS بیشتر است. بنابراین آکادمی اطفال آمریکا پیشنهاد میکند که شیرخواران سالم را به پشت بخوابانند. این کمپین خوابیدن به پشت از سال ۱۹۹۴ منجر به کاهش قابل توجه در میزان مرگهای ناشی از SIDS شده است. وضعیت خوابیده به شکم منجر به افزایش آسیبپذیری شیر خوار نسبت به یک (یا بیشتر) محرک کشنده شناخته شده (هیپوکسی، هیپرکاربی، و بیشتر) محرک کشنده شناخته شده (هیپوکسی، هیپرکاربی، و استرس گرمایی) در طول خواب می شود. به علاوه، وضعیت خوابیده به شکم نسبت به موقعیت خوابیده به پشت با کاهش خوابیده به شکم نسبت به موقعیت خوابیده به پشت با کاهش پاسخدهی برانگیختگی همراه است.

باید توجه داشت که SIDS تنها علت مرگ ناگهانی غیرقابل انتظار در دوران نوزادی نمی باشد. در حقیقت تشخیص SIDS با رد سایر علل مطرح می شود و نیازمند بررسی دقیق صحنه مرگ و معاینات دقیق پس از مرگ می باشد. مورد اخیر علت مشکوک مرگ در ۲۰٪ موارد SIDS را تشکیل می دهد (جدول ۷-۷). عفونتها (از جمله میوکاردیت ویروسی یا برونکوپنومونی) که به دنبال اختلالات مادرزادي غيرقابل انتظار اتفاق مىافتند شايعترين علل مرگ ناگهانی غیرقابل انتظار را تشکیل میدهند. در نتیجه پیشرفتهایی که در تشخیص مولکولی حاصل آمده، علل ژنتیکی بسیاری از موارد مرگ غیرقابل انتظار نوزاد مشخص شده است. برای مثال، اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب که با نقص در آنزیمهای اکسیداتیو اسیدهای چرب میتوکندری مشخص می شود مسئول ۵٪ موارد مرگ ناگهانی در دوران نوزادی میباشد. در این میان نقص در آنزیم دهیدروژناز کوآنزیم آسیل زنجیره متوسط A، شایعترین است. بررسی گذشتهنگر موارد "SIDS" جهش در کانالهای سدیم و پتاسیم قلبی را نمایان کرده است. این امر سبب نوعی آریتمی قلبی می شود که با فواصل طولانی QT مشخص می شود اما تنها ۱٪ علل مرگ SUID را تشكيل مىدهد.

ربختشناسي

مطالعات آناتومی بر روی قربانیان یافته های بافتشناسی ناهمگنی را نشان داده است. پتشیهای منقوط متعدد. شایع ترین یافتهٔ مشخص در کالبدشکافی SIDS هستند (۸۰٪ موارد). پتشیها معمولاً در تیموس و جنب احشایی و جداری و اپیکارد موجود میباشند. ریهها در ظاهر معمولاً محتقن هستند و بزرگی عروقی با یا بدون خیز ریوی نمای میکروسکوپی در اغلب موارد است. مطالعات ریختشناسی پیچیده، اختلالات کتی در ساقه مغز را نشان دادهاند که از آن جمله می توان به هیپوپلازی هسته قوسی یا کاهش نامحسوس جمعیت نورونهای ساقه مغز در موارد متعدد اشاره نمود. این مشاهدات متحدالشکل نمی باشند و با روشهای «معمول» کالبدشکافی قابل دستیابی نیستند.

خلاصه

سندرم مرك ناكهاني شيرخوار

- SIDS بیماری با علت نامشخص است و با مرگ ناگهانی شیرخوار زیر یک سال که پس از بررسی کامل توسط کالبدشکافی علت آن ناشناخته میماند، همراه است. اغلب موارد در سنین ۲ تا ۴ ماهگی رخ م.دهند.
- مــحتمل ترین عــلت SIDS تکــامل تأخــیری عکس العملهای برانگیختگی و کنترل قلبی ریوی است.
- عوامل خطر محیطی متعدد در این رابطه مطرح گشتهاند که از این میان وضعیت خوابیده به شکم بیش از بقیه مقصر دانسته شده است و لذا «روش خوابیده به پشت» در کاهش موارد SIDS از موفقیت بالایی برخوردار بوده است.

هيدروپس جنيني

هیدروپس جنینی (HF) اصطلاحی است که برای تجمع ادم فراگیر جنین در حین رشد داخل رحمی به کار میرود. HF علل متعددی دارد؛ مهم ترین این علل در جدول ۸-۷ نشان داده شدهاند. در گذشته، آنمی همولیتیک ناشی از ناسازگاری گروه

خونی Rh بین مادر و جنین (هیدروپس ایمنی) شایعترین علت HF بود، ولی بروز آن با پیشگیری موفقیت آمیز این اختلال در طول حاملگی، علل هیدروپس غیرایمنی به مسببین اصلی Tr تبدیل شده اند. تجمع داخل رحمی درجات متغیری دارد و از خیز پیشرونده عمومی جنین (هیدروپس فتالیس) که معمولاً کشنده است تا درجات موضعی خیز نظیر ارتشاح جنبی و صفاقی یا تجمع پشت نخاعی (هیگروم کسیتک) متغیر است. این موارد تجمع پشت نخاعی (هیگروم کسیتک) متغیر است. این موارد اغلب با حیات سازگار هستند (شکل ۲۷-۷). ابتدا مکانیسم هیدروپس ایمنی تشریح می شود و سپس سایر علل مهم هیدروپس جنینی شرح داده خواهد شد.

هيدرويس ايمنى

هیدروپس ایسمنی جسنینی را می توان به صورت یک بیماری همولیتیک القاء شده توسط آنتیبادی در نوزادان تعریف نمود که از طریق ناسازگاری گروه خونی میان مادر و جنین ایجاد میشود. ایس گونه ناسازگاری تنها هنگامی رخ می دهد که جنین شاخصهای آنتیژنی سلولهای سرخ پدری را که برای مادر بیگانه هستند، به ارث برده باشد. شایعترین آنتی ژنهایی که سبب همولیز قابل ملاحظه بالینی میشوند، آنتیژنهای گروه خونی ABO و Rh می باشند. از میان آنتی ژنهای متعدد موجود در نظام Rh، تنها أنتى ژن D است كه علت عمده ناسازگارى Rh مى باشد. سلول هاى سرخ جنيني ممكن است طى سه ماهه آخر آبستنی، هنگامی که سیتوتروفوبلاست دیگر به عنوان یک حائل وجود ندارد، یا در خلال خود زایمان (خونریزی جنینی ـ مادری)، به گردش خون مادری برسند. بدین ترتیب مادر نسبت به این أنتى ژن بيگانه حساس مىشود و آنتى بادى هايى مىسازد كه مى توانند آزادانه از خلال جفت عبور كرده و به جنين برسند و سلولهای قرمز را تخریب نمایند. پس از اینکه همولیز ایمنی شروع شد، آنمی پیشروندهای در جنین رخ می دهد، که سبب ایسکمی بافتی، نارسایی قلبی داخل رحمی، و به دام افتادن مایع در محیط بدن (ادم) می گردد. همان گونه که بعداً شرح داده می شود، نارسایی قلبی می تواند مسیر نهایی بروز ادم در بسیاری از موارد HF غیرایمنی نیز باشد.

چندین عامل پاسخ ایمنی به سلولهای سرخ Rh مثبت جنینی که به گردش خون مادری میرسند را تحت تأثیر قرار میدهند.

- ناسازگاری همزمان ABO مادر را در برابر ایـمنسازی Rh محافظت میکند چرا که سلولهای سرخ جنینی بی درنگ توسط ایزوهمآگلوتینینها (آنتیبادیهای ضد A و ضد B) پوشانده و از گردش خون مادر زدوده میشوند.
- پاسخ آنتیبادی به مقدار آنتیژن ایمنساز بستگی دارد؛ از

جدول ۸-۷ علل اصلى هيدروپس جنيني *

قلبي عروقي

ناهنجاریها

تاكىأريتمي

نارسایی با برون ده بالا

كروموزومي

سندرم ت رنر

تریزومی ۲۱، تریزومی ۱۸

توراسيک

ناهنجاري أدنوماتوئيد كيستيك

فتق دیافراگمی

كمخوني جنيني

ياروويروس B19

تالاسمى lphaهموزيگوت

هیدروپس ایمنی (ناسازگاری Rh و ABO)

بارداری دوقلو

انتقال خون بين قلها

عفونت (بدون در نظر گرفتن پاروویروس)

سيتومگالوويروس

ناهنجاریهای مجرای ادراری ـ تناسلی

سيفيليس

توكسو يلاسموز

اختلالات اصلي

تومورها

. . . . اختلالات متابولیک

* علل هیدروپس جنینی در ۲۰٪ موارد نامشخص (ایدیوپاتیک) است.

این رو، بیماری همولیتیک تنها هنگامی رخ می دهد که مادر دچار یک خونریزی خلال جفتی چشمگیر (بیش از ۱ml از سلول های سرخ Rh مثبت) شده باشد.

ایزوتیپ آنتیبادی مربوطه حائز اهمیت است چرا که آنتیبادیهایی از نوع ایمونوگلوبولین IgG) G (ونه ایسمونوگلوبولین IgG) (ونه ایسمونوگلوبولین M [IgM]) میتوانند از جفت بگذرند. قرارگیری اولیه در معرض آنتیژن Rh تشکیل آنتیبادیهای IgM را تحریک میکند، بنابراین بیماری Ar در آبستنی نخست بسیار ناشایع است. قرارگیری آتی در معرض آنتیژن Rh در طی آبستنی دوم یا سوم عموماً به معرض آنتیژن Rh در طی آبستنی دوم یا سوم عموماً به بروز یک پاسخ سریع آنتیبادی IgG منجر می شود.

درک نقش حساسسازی قبلی در بیماریزایی بیماری همولیتیک Rh نوزادان به مهار چشمگیر آن در سالهای اخیر





شکل ۷-۲۷ هیدروپس جنینی. (A) انباشت فراگیر مایع در جنین. (B) انباشت مایع که به ویژه در بافتهای نرم گردن مشخص است. ایس حالت هیگروم کیستیک نامیده می شود. هیگرومهای کیستیک مشخصاً همراه با ناهنجاری های کروموزومی سرشتی نظیر کاریو تیپهای ۴۵٫٪ مشاهده می شوند (البته محدود به این حالات نیستند).

منجر شده است. در حال حاضر، به مادران Rh منفی در هفته ۲۸ و ۷۲ ساعت پس از زایمان یک نوزاد Rh مثبت گلوبولین ضد D تـجویز مـیکنند. این آنـتیبادیهای ضد D محلهای آنتیژنیک موجود بر روی سلولهای سرخ جنینی را که ممکن است در طی زایمان به درون گردش خون مادری نشت کرده باشند، میپوشانند، و بدین ترتیب از حساس سازی دیرپا نسبت به آنتیژنهای Rh جلوگیری میکنند.

به علت موفقیت قابل توجه حاصل شده در پیشگیری از بیماری همولیتیک Rh ناسازگاری مادری - جنینی Rh در حاصر شایع ترین علت بیماری همولیتیک ایمنی نوزادان است. هرچند ناسازگاری Rh در حدود Rh-۲۰٪ از آبستنی ها است. هرچند ناسازگاری Rh در حدود Rh-۲۰٪ از آبستنی ها رخ می دهد، اما تنها بخش کوچکی از شیرخوارانی که متعاقباً به دنیا می آیند، دچار بیماری همولیتیک می گردند و عموماً این بیماری بسیار خفیف تر از بیماری ناشی از ناسازگاری Rh است. بیماری همولیتیک Rh تقریباً منحصراً در شیرخوارانی با گروه بیماری همولیتیک Rh که از مادرانی با گروه خونی Rh به دنیا می آیند رخ می دهد. ایزوهم آگلوتینینهای طبیعی ضد Rh و ضد Rh موجود در می دهد. ایزوهم آگلوتینینهای طبیعی ضد Rh و ضد Rh موجود در

مادران با گروه خونی O معمولاً از نوع IgM بوده و بنابراین از جفت عبور نمیکنند. با این حال، به دلایلی که کاملاً درک نشدهاند، برخی زنانی که گروه خونی O دارند حتی پیش از حساسسازی، دارای آنتیبادیهای IgG هدفگیری شده علیه آنتیژنهای گروه A یا B (یا هر دو) میباشند. بنابراین، نخستین نوزاد متولدشده ممکن است مبتلا باشد. خوشبختانه، حتی در آنتیبادیهایی که از طریق جفت کسب میشوند، لیز سلولهای سرخ شیرخوار ناچیز است. هیچ روش مؤثری برای پیشگیری از بیماری همولیتیک ناشی از ناسازگاری ABO وجود ندارد.

هيدروپس غيرايمني

علل اصلی هیدروپس غیرایمنی عبارتند از علل مـرتبط بـا نـقائص قلبی ـ عروقی، ناهنجاریهای کروموزومی، و آنمی جنین.

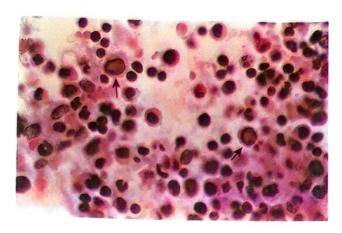
هر دو نوع نقائص ساختاری و عملکردی (یعنی آریتمیهای)
 قلبی ـ عروقی ممکن است سبب نارسایی قلبی داخل رحمی و هیدروپس شوند. از میان ناهنجاریهای کروموزومی، کاریوتیپ ۴۵,۲ (سندرم ترنر) و تریزومیهای

۲۱ و ۱۸ با هیدروپس جنین مرتبط هستند؛ در اکثر موارد، اساس این حالت وجود ناهنجاریهای زمینهای ساختمان قلب است، گرچه در سندرم ترنر، ممکن است ناهنجاری تخلیه لنفاوی گردن وجود داشته باشد که به انباشت مایع در پشت گردن میانجامد (هیگروم کیستیک).

- آنمی های جنینی به عللی غیر از ناسازگاری Rh یا ABO نیز سبب هیدروپس جنینی (HF) می شوند. در واقع، در بعضی از قسمتهای دنیا (مثل اسیای جنوب شرقی)، انمی شدید جنین به دلیل آلفا ـ تالاسمی هموزیگوت احتمالاً شایع ترین علت HF را تشکیل می دهد.
- عفونت خلال جفتی به وسیله پاروویروس B19 به شکل فزایندهای به عنوان یکی از علل مهم HF شناخته می شود. این ویروس وارد پیشسازهای اریتروئید (نورموبلاستها) می شود، و در آنجا تکثیر می یابد. این امر به توقف بلوغ اریتروسیتها و بروز آنمی آپلاستیک منجر می گردد. انکلوزیونهای داخل هستهای پاروویروسی در داخل پیشسازهای اریتروئید موجود در گردش خون و مغز استخوان قابل مشاهده هستند (شکل ۲۸–۷).
- اساس بروز HF در آنمی جنین از هر دو نوع ایمنی و غیرایمنی، عبارتست از ایسکمی بافتی همراه با اختلال ثانویه عملکرد میوکارد و نارسایی گردش خون. به علاوه، ممکن است نارسایی ثانویه کبد رخ دهد، که با ازدسترفتن عیملکرد سنتیک کید همراه است و سبب بروز هیپوآلبومینمی، و کاهش فشار اسموتیک پلاسما و ادم می گردد.

ربختشناسي

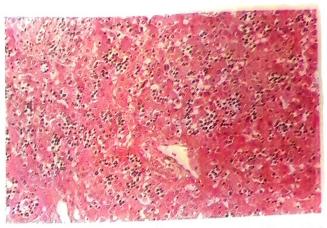
یافته های آناتومیک موجود در جنینهای مبتلا به انباشت مایع در داخل رحم برحسب شدت بیماری و سببشناسی زمینهای تغییر می کنند. هیمان گونه که قبلاً اشاره شد، هیدروپس جنینی دارای شدیدترین و فراگیرترین تظاهرات است (شکل ۲۷–۷)، و درجات کمتری از ادم، نظیر انباشتهای جداگانه مایع جنبی، صفاقی، یا پشت گردنی، نیز ممکن است رخ دهند. به همین شکل، شیرخواران ممکن است مرده به دنیا آمده، ظرف چند روز نخست بمیرند، یا بهطور کامل بهبود یابند. وجود تظاهرات بدشکلی، احتمال ناهنجاریهای کروموزومی سرشتی زمینهای را مطرح میکند؛ معاینات پس از مرگ ممکن است یک ناهنجاری



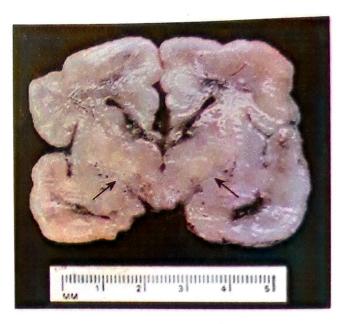
شمکل ۲۸-۷ مغز استخوان یک نوزاد مبتلا به عفونت پـاروویروس B19. پیکانها بـه پـیشسازهای اربـتروئید و ضـایعات درونهسـتهای همگن و لبهٔ محیطی ناشی از کروماتین باقیمانده اشاره دارند.

قلبی را آشکار سازند. در HF مرتبط با آنمی جنین، جنین و جفت، هر دو به طور مشخص رنگپریده هستند؛ در اکثر موارد، کبد و طحال به دلیل نارسایی قلبی و احتقان حاصله بزرگ شدهاند. به علاوه، مغز استخوان هیپرپلازی جبرانی پیشسازهای اریتروئید را نشان می دهد (آنمی آپلاستیک مرتبط با پاروویروس یک استثنای قابل توجه در این مورد است)، و خونسازی خارج از مغز استخوان در کبد، طحال، و احتمالاً سایر بافتها از قبیل کلیهها، ریهها و حتی قلب، وجود دارد (شکل ۲۹–۷). افزایش فعالیت خونسازی مسئول وجود دارد (شکل ۲۹–۷). افزایش فعالیت خونسازی مسئول وجود تا تعداد زیاد نرموبلاست و حتی اریتروسیتهای نابالغ (اریتروبلاستوز جنینی) میباشد.

وجـود همولیز در ناسازگاری Rh یا ABO با بروز عوارض اضافی مربوط به افزایش بیلیروبین در گردش حاصل از تخریب گلبولهای قرمز همراه میباشد. هنگامی کـه هـیپربیلیروبینمی چشـمگیر بـاشد (مـعمولاً بـالای ۲۰mg/dL در شـیرخواران سـر مـوعد و در شیرخواران پیشرس اغلب کمتر)، دستگاه عصبی مرکزی مـمکن است آسیب ببیند. بیلیروبین غیرکونژوگه درگردش توسط بافت مغز برداشت میشود، که ظاهراً اثری سمی بـر ایـن بافت اعمال مینماید. عقدههای قاعدهای و ساقه مـغز اسـتعداد خاصی جهت رسوب رنگدانه بیلیروبین دارند، و ایـن امـر خاصی جهت رسوب رنگدانه بیلیروبین دارند، و ایـن امـر سـبب ایـجاد یک رنگ زرد مشخص در پـارانشیم آنـها میشود (گرنیکتروس، شکل ۳۰-۷).



شمکل ۲۹–۷ جزایر متعدد خونسازی خارج مغز استخوان (سلولهای آبی کوچک) در میان سلولهای کبدی بالغ این نوزاد مبتلا به هیدروپس جنینی غیرایمن واقع شدهاند.



شعکل ۳۰–۷ کرنایکتروس. هیپربیلی روبینمی شدید در دوران نوزادی ـ مثلاً ثانویه به هیدرولیز ایمنی ـ سبب رسوب رنگدانه بیلی روبین (پیکانها) در پارانشیم مغز می شود. این امر ناشی از عدم تکامل کافی سد خونی ـ مغزی در دوران نوزادی نسبت به دوران بزرگسالی است. شیرخوارانی که زنده میمانند، داغهای نورولوژیک درازمدت خواهند داشت.

سير باليني

تشخیص به موقع تجمع درون رحمی مایع اهمیت زیادی دارد، چون حتی موارد شدید را نیز با استفاده از درمانهای موجود کنونی، گاه می توان درمان کرد. آن نوعی را که از ناسازگاری Rh ناشی می شود ممکن است کم و بیش به طور دقیق پیشبینی

نمود، چرا که به خوبی با عیار به سرعت بالارونده آنتیبادیهای Rh در مادر در طی آبستنی همبستگی دارد. مایع آمنیوتیک به دست أمده از طریق آمنیوسنتز ممکن است نشان دهنده سطوح بالای بیلیروبین باشد. اگر سلولهای سرخ توسط آنتیبادی مادری پوشانده شده باشند، آزمون ضدگلوبولین انسانی (آزمون کومبس^۱) (فصل ۱۲) انجامشده بر روی خون بندناف جنینی مثبت است. ترانسفوزیون تعویضی قبل از تولد راه مؤثری برای درمان است. پس از تولد، نوردرمانی ٔ سودمند است چرا که نور مرئی بیلیروبین را به دی پیرول هایی که به راحتی دفع می شوند، تبدیل می کند. همان گونه که قبلاً مورد بحث قرار گرفت، در اکثریت قاطعی از موارد، تجویز گلوبولینهای ضد D به مادر می تواند از وقوع هیدروسپس ایمنی جلوگیری نماید. پیش بینی بیماری همولیتیک گروه ABO دشوارتر است، اما با أگاهی از وجود ناسازگاری خونی میان مادر و پدر و از طریق تعیین میزان هموگلوبین و بیلی روبین در شیرخوار اَسیبپذیر تازه به دنیا اَمده، به راحتی پیش بینی می گردد. واضح است که در موارد کشنده HF، معاینه دقیق پس از مرگ برای تعیین علت هیدروپس و رد علل بالقوه عودكنندهاي نظيريك ناهنجاري كروموزومي ضروری است.

خلاصه

هيدرويس جنيني

- هیدروپس جنینی به تجمع مایع خیز در جنین در طی مرحلهٔ رشد درون رحمی اطلاق میشود.
- درجه تجمع مایع از نوع منتشر تا موضعی هیگزوم
 کیستیک متفاوت است.
- شایع ترین علت هیدروپس جنینی غیرایمنی است (اختلالات کروموزومی، نقایص قلبی عروقی و کم خونی جنینی) در حالیکه هیدروپس ایمنی به علت پیشگیری با آنتیبادی Rh از شیوع کمتری برخوردار است.
- اریـــتروبلاستوز جــنینی (گــردش پـیشسازهای اریتروسیتی نابالغ) یافته بارز هیدروپس جنینی مرتبط با کهخونی میباشد.
- هیپربیلیروبینمی القا شده به علت همولیز سبب کرن ایکتروس عقدههای قاعدهای و ساقه مغز بـه ویـژه در نوزادان نارس میگردد.

²⁻ phototherapy

تــومورها و ضـایعات تــومورمانند شیرخوارگی و کودکی

نثوپلاسمهای بدخیم دومین علت شایع مرگ در کودکان بین سنین ۴ و ۱۴ سالگی است؛ تنها حوادث هستند که تلفات بیشتری می گیرند. تومورهای خوش خیم حتی از سرطانها نیز شایع تراند. جدا کردن تومورهای حقیقی از ضایعات تومورمانند، براساس زمینههای ریخت شناختی، در شیرخوار و کودک دشوار است. در این زمینه، دو مقوله خاص از ضایعات تومورمانند باید شناسایی شوند.

- هتروتوپی ایا کوربستوم به سلولها یا بافتهایی اطلاق می شوند که از نظر میکروسکوپی طبیعی بوده و در محلهای غیرطبیعی وجود دارند. نمونههایی از هتروتوپی شامل باقیماندهای از بافت لوزالمعدی یافت شده در جدار معده یا روده کوچک، یا توده کوچکی از سلولهای فوق کلیوی یافت شده در کلیه، ریهها، تخمدانها یا جاهای دیگر، می باشند. بقایای هتروتوپیک معمولاً اهمیت ندارند، اما براساس ظاهرشان ممکن است از نظر بالینی با نئویلاسمها اشتباه شوند.
- همارتوم به رشد بیش از حد، اما کانونی سلولها و بافتهای بومی اندامی که هامارتوم در آن رخ می دهد اطلاق می شود. هرچند عناصر سلولی بالغ بوده و با عناصر یافت شده در بقیه آن اندام یکسان می باشند، اما ساختار طبیعی بافت مجاور را بازآفرینی نمی کنند. هامارتومها را می توان رابط میان ناهنجاریها و نئوپلاسمها دانست. خط مرزی میان یک هامارتوم و یک نئوپلاسم خوش خیم غالباً خیلی ظریف بوده و به طرق مختلفی تفسیر می شود. همانژیومها، لنفانژیومها، رابدومیومهای قلب، و آدنومهای کبد توسط برخی، هامارتوم و توسط برخی دیگر نئوپلاسمهای حقیقی قلمداد می شوند.

تومورهای خوشخیم

در گروه سنی کودکان عملاً با هر توموری ممکن است مواجه شویم، اما سه تا از آنها ـ همانژیومها، لنفانژیومها، و تراتومهای ساکروکوکسیژال ـ در اینجا بهویژه شایان ذکر میباشند، چرا که به طور شایعی در کودکی رخ میدهند.

همانژیومها شایع ترین تومورهای شیرخوارگی هستند. هر دو نوع همانژیوم غاری و مویرگی ممکن است مشاهده شوند (فصل ۱۰)، گرچه نوع مویرگی نسبت به بزرگسالان سلولهای بیشتری دارد، و به همین دلیل به شکل فریبندهای وخیمتر به





شکل ۷-۳۱ همانژیوم مویرگی مادرزادی در بدو تولد (A) و در ۲ سالگی. (B) پس از آنکه ضایعه دستخوش پسرفت خودبه خودی شده است.

نظر می رسد. در کودکان، اکثر آنها در پوست، به ویژه روی صورت و پوست سر، جایی که تودههایی مسطح تا برآمده، نامنظم، به رنگ آبی ـ قرمز ایجاد می نمایند، واقعند؛ ضایعات مسطح بزرگتر ماه گرفتگی ٔ نامیده می شوند. همانژیومها ممکن است همگام با رشد کودک بزرگ شوند، اما در بسیاری از موارد به طور خود به خودی پسرفت می کنند (شکل V-V). قسمت اعظم همانژیومهای سطحی صرفاً از نظر زیبایی اهمیت دارند و به ندرت، ممکن است تظاهر یک اختلال ارثی همراه بااین بیماری در اندامهای داخلی باشند، مثل سندرمهای فون هیپل ـ لیندو و اشتورگ ـ وبر (فصل V). نوعی از همانژیوم غاری دستگاه عصبی می تواند در زمینه خانوادگی ظاهر شود. خانوادههای درگیر حامل می تواند در زمینه خانوادگی ظاهر شود. خانوادههای درگیر حامل جهش در یکی از V ژن ناهنجاری غادی مغزی V

¹⁻ hetertopia

²⁻ choristoma

³⁻ hamartoma

⁴⁻ port wine stains

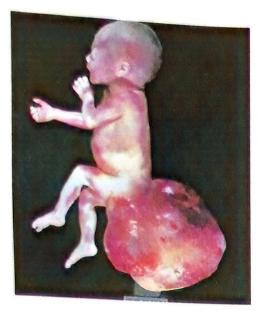
⁵⁻ Cerebral cavernous malformation

لنفانژیومها همتای لنفاوی همانژیومها هستند. آزمایشهای میکروسکوپی نشاندهنده فضاهای کیستی و غاری مفروش از سلولهای آندوتلیال و احاطهشده به وسیله تجمعات لنفاوی است؛ این فضاها معمولاً پرشده از مایعی کمرنگ میباشند. اینها ممکن است بر روی پوست دیده شوند اما، مهمتر آن است که، در نواحی عمیقتر گردن، زیربغل ۲، میان سینه ۳ و خلف صفاق نیز مشاهده میشوند. این ضایعات، هرچند از نظر بافتشناختی خوش خیم هستند، اما اندازه آنها بعد از تولد معمولاً افزایش یافته و ممکن است به ساختارهای میان سینهای یا تنههای عصبی موجود در زیربغل دستاندازی نمایند.

تراتوم ممکن است به صورت ضایعات کیستیک با تمایز خوب (تراتوم بالغ)، يا ضايعاتي با پتانسيل نامشخص (تراتوم نابالغ) يا به صورت تراتومهای واضحاً بدخیم (معمولاً به صورت مخلوط با سایر اجزای تومور سلول زایا مانند تومور سینوس اندودرمال) دیده شود. تراتومهای ساکروکوکسیژآل شایعترین تومورهای سلول زایا در دوران کودکی هستند و مسئول ۴۰٪ (یا بیشتر) از موارد این تومورها می باشند (شکل ۳۲–۷). با درنظرگرفتن همپوشانی موجود میان مکانیسمهایی که اساس تراتوژنز و سرطانزایی را تشکیل می دهند، جالب توجه است که حدوداً ۱۰٪ از تراتومهای ساكروكسيژال با أنوماليهاي مادرزادي، عمدتاً نقائص روده خلفی أو ناحیه كلوآك و سایر نقائص خط وسط (مثلاً، مننگوسل، اسپینا بیفیدا) که گمان نمی رود ناشی از اثرات موضعی تومور باشند، مرتبط میباشند. حدوداً ۷۵٪ از این تـومورها از نـظر بافتشناختی بالغ بوده و سیر خوشخیمی دارند، و حدوداً ۱۲٪ بی چون و چرا، بدخیم و کشنده می باشند (فصل ۱۸). بقیه موارد، تراتومهای نارس نامیده شده و استعداد بدخیمی آنها با مقدار عناصر بافتی نارس موجود همبستگی دارد. اکثر تراتومهای خوش خیم در شیرخواران کمسن و سالتر (زیر ۴ ماهگی یا کم سن تر) مشاهده می شوند، در حالی که کودکان مبتلا به ضایعات بدخیم معمولاً تا اندازهای بزرگترند.

تومورهای بدخیم

دستگاههای عضوی که با بیشترین شیوع توسط نئوپلاسههای بدخیم در شیرخوارگی و کودکی درگیر می شوند شامل دستگاه خونساز، بافت عصبی، و بافتهای نرم می باشند (جدول P-Y). این امر اَشکارا برخلاف بزرگسالان است، که در آنها تومورهای ریه، قلب، پروستات و کولون متداول ترین اشکال می باشند. تومورهای بدخیم شیرخوارگی و کودکی از نظر بیولوژیک و بافت شناختی با تومورهای بدخیم بزرگسالی متفاوت می باشند. تفاوتهای عمده به قرار زیر می باشند:



شکل ۳۲-۷ تراتوم ساکروکوکسیژآل. به اندازه این ضایعه در مقایسه با اندازه شیرخوار توجه کنید.

- شیوع نسبی رابطهای نزدیک میان تکامل غیرطبیعی (تراتوژنز) و القاء تومور (سرطانزایی).
- شیوع ناهنجاریهای ژنتیکی زمینهای یا سندرمهای زمینهساز سرطان
- گرایش بدخیمیهای جنینی و نوزادی به پسرفت خودبهخودی یا «تمایز» به عناصر بالغ
- بهبود میزان بقاء یا درمان قطعی بسیاری از تومورهای کودکی، به گونهای که امروزه توجه بیشتری معطوف به حداقل رساندن اثرات تأخیری نامطلوب شیمی درمانی و پرتودرمانی شامل پیدایش بدخیمیهای ثانویه در بازماندگان می شود.

از نظر بافتشناختی، بسیاری از نئوپلاسمهای بدخیم مربوط به کودکان منحصر به فرد میباشند. در کل، این نئوپلاسمها معمولاً یک ظاهر میکروسکوپی بدوی (روبانی) دارند تا یک ظاهر چندشکل ـ آناپلاستیک، و به فراوانی، ویژگیهایی از اندامزایی را که اختصاصی محلخاستگاه تومور میباشند از خود نشان میدهند. به علت ظاهر بافتشناختی بدوی بسیاری از تومورهای کودکی، این تومورها را جمیعاً تومورهای سلول کوچک، گرد، آبی نامیدهاند. مشخصه اینها ورقههایی از سلولهایی با هسته کوچک و گرد میباشد. فهرست تومورهای

¹⁻ cavernous

³⁻ mediastinum 4-

²⁻ axilla 4- hindgut

جدول ۹-۷ نثوپلاسمهای بدخیم شایع شیرخوارگی و کودکی

۱۴-۱۴ سالگ <i>ی</i>	۹-۵ سالگی	۴- + سالگی
هپاتوكارسينوم	لوسمى	لوسمى
ساركوم بافت نرم	ر تينوبلاستوم	ر تینوبلاستوم
ساركوم استئوژنيک	نوروبلاستوم	نوروبلاستوم
كارسينوم تيروئيد	هپاتوكارسينوم	تومور ويلمز
بیماری هوچکین	ساركوم بافت نرم	هپا توبلاستوم
	تومور يوئينگ	سارکوم بافت نـرم (بـه
	تومورهای CNS	ویژه رابدومیوسارکوم)
	لنفوم	تراتومها
		تــومورهای دســتگاه ـ
		عصبی مرکزی

موجود در این مقوله شامل نوروبالاستوم، لنفوم، رابدومیوسارکوم، سارکوم یوئینگ (تومور نورواکتودرمی محیطی)، و مواردی از تومور ویلمز میباشد. معمولاً ویژگیهای متمایزکننده کافی برای ارائه یک تشخیص قطعی، صرفاً براساس بررسیهای بافتشناختی وجود دارد، اما در هنگام لزوم، یافتههای بالینی و رادیوگرافیک، در ترکیب با بررسیهای جانبی (مثلاً، آنالیز کروموزوم، رنگ آمیزیهای ایمونوپراکسیداز، و بررسی با میکروسکوپ الکترونی) مورد استفاده قرار میگیرند. سه تومور شایع ـ نوروبالاستوم، رتینوبالاستوم، و تومور ویلمز ـ در اینجا شرح داده می شوند تا تفاوتهای موجود میان تومورهای مربوط به کودکان و تومورهای ایجاد شده در بزرگسالان، روشن شوند.

نوروبلاستوم

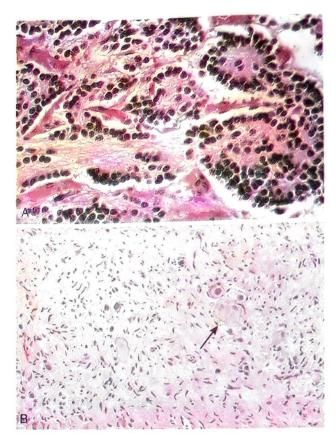
واژه نوروبلاستیک، شامل تومورهای عقدههای سمپاتیک و مدولای فوق کلیه هستند که از سلولهای ستیغ عصبی اولیه در این نواحی منشأ میگیرند. نوروبلاستوم مهم ترین عضو این خانواده است. این عارضه پس از تومورهای مغزی، دومین بدخیمی توپر دوران کودکی است که ۱۰-۷٪ کل نئوپلاسمهای کودکی و ۵۰٪ بدخیمیهایی که در دوران نوزادی تشخیص داده می شوند را تشکیل می دهد. نوروبلاستوم تظاهرات منحصربه فرد متعددی دارد که شامل پسرفت خودبه خودی و تمایز خودبه خودی یا با واسطه درمان دارد. اغلب موارد تکگیر می باشند، اما ۲-۱٪ خانوادگی و با انتقال اتوزومی غالب هستند. در چنین مواردی، خانوادگی و با انتقال اتوزومی غالب هستند. در چنین مواردی، خودمختار را درگیر می کنند. جهشهای سلولهای زایا در ژن نفوم کیناز آناپلاستیک (ALK) اخیراً به عنوان علت عمده استعداد خانوادگی به نوروبلاستوم شناخته شده و همچنین استعداد خانوادگی به نوروبلاستوم شناخته شده و همچنین در سلولهای سوماتیک نیز در

۸-۱۰٪ نوروپلاستومهای اسپورادیک دیده شده است و به عنوان شاخصهایی از پیش آگهی بد میباشند. کارآزماییهای بالینی که مهارکنندههایی را تحت مطالعه قرار میدهند که تیروزین کیناز ALK جهش یافته را هدفگذاری میکنند در حال انجام هستند.

ا ریختشیناسی

در دوران کـودکی حـدود ۴۰٪ نـوروبلاستومها از **مـدولای** آدرنال ایجاد میشوند. بقیه موارد از هر نقطهای از زنجیرهٔ سمپاتیک برخاستهاند که در این مورد، شایع ترین محل ناحیه اطراف مهرهای شکم (۲۵٪) و مدیاستن خلفی (۱۵٪) است. از نظر ما کروسکوپی اندازه نوروبلاستومها از یک توده بسیار کوچک (ضایعات درجا) تا تودهای بزرگ با وزن بیش از ۱ کیلوگرم متفاوت است. نـوروبلاستوم درجـا، ۴۰ برابر دیگر تومورها شیوع دارد. درصد بالایی از این ضایعات خاموش به طور خودبهخودی پسرفت میکنند و تنها فیروز با کلسفیکاسیونی در دوران بزرگسالی از خود باقی میگذارند. برخی از نوروبلاستومها توسط کپسول کاذب فیبری پوشانیده شدهاند اما بقیه ارتشاحی بوده و به ساختارهای اطراف از جمله کلیهها، ورید کلیوی، ورید اجوف و آئورت دستاندازی میکنند. در برش عرضی اینها به رنگ خاکستری ـ سفید، نرم و شکننده شبیه بافت مغز بوده و تومورهای بزرگتر اغلب مناطقی از خونریزی، نکروز و تخریب کیستی دارند.

نوروبلاستوم کلاسیک از سلولهایی کوچک با ظاهر بدوی، هسته تیره و سیتوپلاسم مختصر که حاشیهای نامشخص دارند و به صورت ورقههای توپر رشد میکنند تشکیل شده است (شکل ۳۳۸–۶). فعالیت میتوزی، شکست هستهای (کارپورکسی) و پلثومورفیسم ممکن است غالب باشند. ماده ائوزینوفیلی صورتی کمرنگ رشتهای نوروبیل) که با زواید نوروبیل میدهد. مثلاً، روزتها تماس است، زمینه بافت را تشکیل میدهد. مثلاً، روزتها توموری دور محیط یک فضای مرکزی پرشده از انشعابات توموری دور محیط یک فضای مرکزی پرشده از انشعابات تارچهای سلولها چیده شدهاند. سایر ویژگیهای سودمند تارچهای سلولها چیده شدهاند. سایر ویژگیهای سودمند عبارتند از شناسایی ایمنی ـ شیمیایی انولاز اختصاصی نورون و [وجود] دانههای ترشحی کوچک سیتوپلاسمی که متصل به غشاء و حاوی کاتکول آمین میباشند.



شمکل ۳۳۳ (A) نوروبلاستوم. این تومور شامل سلولهای کوچکی است که در ماده زمینهای رشتهای ریشه دواندهاند (نوروپیل). پسودوروزتهای هومر ـ رایت (سلولهای توموری که به صورت هم مرکز دور یک هسته مرکزی نوروپیل قرار گرفتهاند) در حاشیه، راست و بالا مشاهده می شوند. (B) گانگلیونورومها، به علت جهش خودبخودی یا ناشی از درمان در نوروبلاستومها ایجاد می شوند، و با دسته جاتی از سلولهای بزرگ دارای هستههای وزیکولی و سیتوپلاسم اثوزینوفیل فراوان (پیکان) مشخص می شوند که نمایانگر سلولهای گانگلیونی نئوپلاستیک می باشند. سلولهای شوان دوکی شکل در ماده زمینهای اطراف وجود دارند.

برخی نئوپلاسمها به صورت خودبخودی یا در اثر درمان، علایم تمایز را نشان میدهند. سلولهای بزرگتر که سیتوپلاسمی فراوان تر همراه با هستههای بزرگ وزیکولی و یک هستک بارز دارند نمایانگر سلولهای گانگلیونی در مراحل مختلف تمایز هستند، و ممکن است در تومورهایی که عمدتاً از نوروبلاستهای بدوی تشکیل میگردند یافت شوند (گانگلیونوروبلاستوم). حتی ضایعاتی که بهتر تمایز یافتهاند حاوی سلولهای بزرگ بسیار بیشتری هستند که مشابه سلولهای گانگلیونی بالغ در غیاب نوروبلاستهای

باقیمانده می باشند؛ این قبیل نئوپلاسمها در خور نام گانگلیونوروم می باشند (شکل ۳۳B). تمایز نوروبلاستها به سلولهای گانگلیونی معمولاً با ظهور سلولهای شوان همراه است.

پیش آگهی و سیر بالینی عوامل بسیاری بر پیش آگهی تأثیر می گذارند، اما مهمترین آنها مرحله تومور و سن بیمار هستند.

- مرحلهبندی نوروبلاستومها (جدول ۲۰-۷) اهمیت زیادی در اثبات تشخیص دارد. مرحله 4S (S نشانه اختصاصی است) شایان توجه خاصی است، چون پیش آگهی این بیماران بسیار عالی است، علی رغم اینکه بیماری در آنها گسترش یافته است. همانگونه که در جدول ۲۰-۷ اشاره شده است، تومور اولیه را می توان در مراحل I و II ردهبندی کرد، البته صرفنظر از وجود متاستاز، که محدود به کبد، پوست، و مغز استخوان می باشد (بدون درگیری استخوان). این قبیل شیرخواران با حداقل درمان یک پیش آگهی عالی دارند، و پسرفت خودبهخودی تومورهای اولیه متاستاتیک ناشایع نیست. اساس بیولوژیک این رفتار خوشایند روشن نیست. متأسفانه اکثر کودکان (۸۰-۶۰٪) با مراحل ۳ یا ۴ تـومور تظاهر می یابند و تنها ۴۰-۲۰٪ با نوروبلاستوم مرحله ۱، تا ۲۵ تطاهر می یابند و تنها ۴۵-۲۰٪ با نوروبلاستوم مرحله ۱،
- سن، یکی ازعو امل مهم تعیین کننده پیش آگهی است، و کودکان زیر ۱۸ ماه در مقایسه با کودکان بزرگتری که در مرحله مشابهی از بیماری قرار دارند، پیش آگهی بسیار مطلوبتری خواهند داشت. (دسته بندی "ریسک کم" در جدول ۱۰–۷) اکثر نئوپلاسمها در سنین شیرخوارگی، در مرحله I یا II، یا 4S قرار دارند. در حالیکه نئوپلاسم در کودکان با سن بیشتر در دسته بندی "ریسک زیاد" یا "متوسط" قرار می گیرند.
- مورفولوری یک متغیر مستقل پیش آگهی در تومورهای نوروبلاستیک است. با شواهد تمایز بستر شوان و گانگلیونی از نشانههای بافتشناسی «مناسب» هستند.
- تقویت انکورژن NMYC در نوروبلاستوم یک واقعه مولکولی است که تأثیر عمیقی بر پیش آگهی دارد. تقویت NMYC است که تأثیر عمیقی بر پیش آگهی دارد. تقویت ۲۵–۳۰ در مراحل پیشرفته بیماری دیده می شود. هرچه تعداد نسخه ها بیشتر باشد، پیش آگهی بدتر می شود. تقویت MYCN از نظر کاریوتیپی در محل بدتر می شود. تقویت MYCN از نظر کاریوتیپی در محل بدتر می شود. تقویت می شود باکه بیشتر به صورت

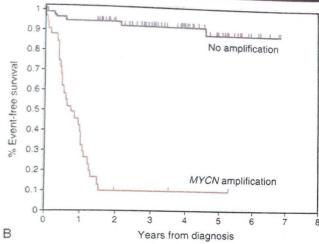
نورو بلاسته م	م حله بندی	V-1.	حدول
p (9 0/ min a	6		

	مرحله ۱
تومور موضعی که بهطور کامل برداشته شده، به همراه	مرحده ۱
بیماری میکروسکوپی باقی مانده یا بدون اَن، غـدد	
لنفی یکطرفه محرک که شواهد تومور در آنها دیده	
نمی شود (غدد لنـفی چسـبنده مـمکن است از نـظر	
درگیری توموری مثبت باشند).	
تومور موضعی که ظاهراً بهطور ناکامل برداشته شده،	مرحله ۲A
غدد لنفی یکطرفه غیرچسبنده که در بررسی	
میکرسکوپی تومور دیده نمیشود.	
تومور موضعی با یا بدون برداشت کامل، غـدد لنـفی	مرحله YB
یک طرفه غیر چسبیده که تومور به اَنها دستانـدازی	
کرده، غدد لنفی به سمت مقابل بزرگ شدهاند ولی در	
بــررسی مــیکروسکوپی دچـار دستانـدازی تـومور	
نشدهاند.	
تومور یک طرفه غیرقابل بـرداشت کـه از خـط وسـط	مرحله ٣
ارتشاح پیدا کرده و ممکن است غدد لنفی ناحیهای را	
درگیر کرده باشد یا تومور لوکالیزه با درگیری غدد لنفی	
سمت مقابل	
هر تومور اولیه با انتشار به غدد لنفی دوردست،	مرحله ۴
استخوان، مغز استخوان، کبد، پوست و یا سایر	
اندامها (بجز آنچه در مورد مرحله ۴۶ گفته می شود)	
تومور اولیه موضعی (أن طور که برای مراحل: ۱، ۲A یا	مرحله ۴۶
۲B گفته شد) با انتشار محدود به پوست، کبد و یا مغز	
استخوان (کمتر از ۱۰٪ سلولهای هستهدار توسط	
سلولهای سر <mark>طانی درگیر ش</mark> دهاند؛ درگیری بیش از	
۱۰٪ مغز استخوان مرحله ۴ تلقی می شود)؛ مرحله ۴۵	
محدود به نوزادان زیر یکسال است.	
76.	S، و څه.

کروموزومهای دو بخشی خارج کروموزومی یا نواحی با رنگ آمیزی هموژن در سایر کروموزومها میباشند (شکل رنگ آمیزی هموژن در سایر تقویت ۷/۱/۲۷ مهم ترین اختلال ژنتیکی در بررسی خطر تومورهای نوروبلاستیک است و خودبه خود تومور را مستقل از مرحله یا سن در دسته ریسک زیاد قرار می دهد.

پلوئیدی DNA فاکتور پیش اَگهی دیگری است. تومورهای هیپرپلوئید (با به دست اَوردن کروموزوم کامل)، پیش اَگهی بهتری نسبت به تومورهای نزدیک به دیپلوئید دارند. گرچه زیرگروه دوم از نظر تعداد مطلق به دیپلوئیدی نزدیک تر است، اما تمایل دارد که بازآراییهای متعدد ساختاری بین و درون کروموزومها داشته باشد. این مسئله منجر به وقایع مولکولی بدی مانند تقویت MYCN می شود.





شمکل ۳۴-۷ (A) FISH با استفاده از نوعی پروب کازمید نشاندار با فلورسئین برای ۳۳-۸ روی برش بافتی حاوی نوروبلاستوم متصل به کلیه. به سلولهای نوروبلاستوم در نیمه بالایی تصویر دقت کنید که نواحی بزرگی از رنگ آمیزی (زرد - سبز) دارند؛ این موضوع با تقویت ۸-myc در فرم نواحی رنگ آمیزی یکنواخت تطابق دارد. سلولهای ایی تلیال توبولی کلیه در نیمه پایین تصویر هیچ گونه رنگ آمیزی هسته ای و رنگ آمیزی سیتوپلاسمی (سبز) زمینه را نشان نمی دهند. (B) منحنی بقای کاپلان - میر در شیرخواران کمتر از یک سال مبتلا به نوروبلاستوم متاستاتیک. بقای ۳ ساله بدون عود شیرخواران مبتلا به تومورهایی که تقویت MYCN نداشته اند، ۹۳ ٪ بود، در حالی که در مورد تومورهایی با تقویت MYCN این میزان به ۱۰ ٪ کاهش می بابد.

گرچه برای تعیین پیش آگهی به صورت بالینی از سن، مرحله، وضعیت MYCN، و پلوئیدی استفاده می شود، بسیاری از سایر انحرافات مولکولی "تجربی" شناسایی

I- double minute تطعات کوچکی از DNA خارج کروموزومی که در تعداد زیادی تومورهای اتسانی دیده میشود ـم.

شدهاند که ممکن است به تعیین پیش آگهی کمک کنند یا کاندیدهای بالقوه درمان هدف دار باشند. به عنوان مثال، بیان TrkA مطرح کننده پیش آگهی مطلوب است. TrkA میانده فاکتور رشد عصبی با تمایل بالا می باشد که شاخص تمایز به سمت رده گانگلیون سمپاتیک است. در مجموع، نـوروبلاستومهای نـوظهور عـلاوه بـر تـقویت MYCN و خهش های ALK (در حدود 1/1)، تعدادی جـهش مکـرر تقطه داغ " دارند. با این حال، بسیاری از نوروبلاستومهای عود کرده (بیش از 1/1)، جهشهایی در مسیر پیامرسانی عود کرده (میش از دارند که مطرح کننده این است که ممکن است که تومورهای عود کرده، هدفهای خوبی برای درمان با داروهای ضد این مسیرهای سرطانزا می باشند.

در کودکانی که کمتر از ۲ سال سن دارند، نـوروبلاستومها عموماً خود را بهصورت یک شکم برجسته به علت یک توده شکمی، تب و کاهش وزن نشان میدهند. در کودکان بزرگتر این تومورها ممكن است تا زماني كه متاستازها باعث هـپاتومگالي، آسیت و درد استخوانی شوند، بدون جلب توجه باقی بمانند. نـوروبلاستومها مـی توانـند به شکل گستردهای از طریق دستگاههای خونی و لنفاوی متاستاز بدهند (مخصوصاً به کبد، ریه، استخوان، و نیز مغز استخوان). در نوزادان، نوروبالاستوم منتشر با متاستازهای جلدی متعدد و تغییر رنگ آبی پوست (خالکوبی آبی یا "کودک آبی"۲) همراه است. حدود ۹۰% از نـوروبلاستومها، صرفنظر از محلشان، كاتكول أمين توليد می کنند (مشابه کاتکول آمینهای مرتبط با فئوکروموسیتومها)، که این امر یک ویژگی تشخیصی مهم است (یعنی، بالارفتن سطح خوني كاتكول أمينها و بالارفتن سطح ادراري متابوليتها، اسـید وانـیلیل مـاندلیک [VMA] و اسـید هـومووانـیلیک [HVA]). عليرغم ساخت كاتكول أمينها، فراواني افزايش فشارخون در این نئوپلاسمها بسیار کمتر از فئوکروموسیتومها است (فصل ۲۰).

خلاصه

نوروبلاستوم

- نوروبلاستومها و تومورهای وابسته از سلولهای ستیغ عصبی عقدههای سمپاتیک و مرکز غدد فوق کلیوی منشأ میگیرند.
- نــوروبلاستومها، نـئوپلاسمهایی نـامتمایز هستند، در
 حــالی کـه گـانگلیونوروبلاستومهاو گـانگلیونورومها

- شواهدی از تمایز را نشان میدهند (بستر شوان و سلولهای گانگلیونی). روزتهای کاذب هومر ـ رایت مشخصهٔ نوروبلاستومها هستند.
- مسعی ورزپرد از این مرحله بیماری و تقویت NMYC، مهم ترین عوامل تعیین کننده پیش آگهی هستند. کودکان با سن کمتر از ۱۸ ماه معمولاً پیش آگهی بهتری نسبت به کودکان بزرگتر دارند در حالی که کودکانی که در مرحلهٔ بالاتر هستند یا تقویت NMYC دارند از پیش آگهی خوبی برخوردار نیستند.

رتينوبلاستوم

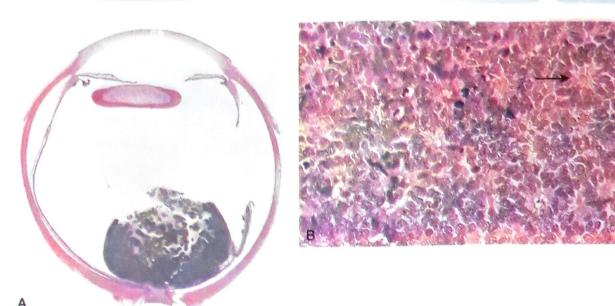
رتینوبلاستوم شایع ترین تومور بدخیم چشم در کودکی است. ژنتیک مولکولی رتینوبلاستوما قبلاً مورد بحث قرار گرفت (فصل ۶). حدود ۴۰٪ این تومورها با جهش ژن RBI در سلولهای زایا مرتبط هستند و بنابراین به ارث میرسند. ۶۰٪ باقیمانده تومورها به طور تک گیر ایجاد می شوند و جهش ژن RB را در سلولهای سوماتیک خود دارند. عموماً با ایجاد تومورهای متعدد که دوطرفه نیز هستند مرتبط است، اگرچه این توموره می توانند منفرد و یک طرفه نیز باشند. همه موارد تومورهای تک گیر و غیر وراثتی یک طرفه و کانونی هستند. بیماران برتینوبلاستوم خانوادگی در معرض افزایش خطر ایجا استؤسارکوم و دیگر تومورهای بافت نرم نیز هستند.

ریختشناسی

رتینوبلاستوم تمایل دارد که عموماً به صورت تودههای گرهکی 0 قسمت خلفی شبکیه و با انتشار ماهوارهای 2 ایجاد شود (شکل ۳۵۸–۷). در بررسی با میکروسکوپ نوری مناطق تمایزنیافتهای از این تومورها متشکل از سلولهای کوچک و گرد با هستههایی بزرگ و پررنگ و سیتوپلاسم مختصر که به رتینوبلاستهای تمایزنیافته شباهت دارند میباشند.

- 2- Blueberry muffin baby
- 4- homovanillic acid
- 6- satellite seeding

hotspot vanillymandelic acid nodular



شعکل ۳۵–۷ رتینوبلاستوم. (A) به تومور غیرمنسجم شبکیه که در مجاورت عصب بینایی قرار دارد توجه کنید. (B) نمای با بزرگنمایی بیشتر که روزتهای Flexner-Wintersteiner (پیکانها) و اشکال میتوزی متعددی را نشان می دهد.

ساختارهای تهایزیافتهای در درون بسیاری از رتينوبلاستومها يافت ميشوند، كه مشخص كننده ترين اينها روزتهای فلکسنر ـ وینترشتاینر (شکل ۲۵۵–۷) هستند. این ساختارها متشکل از خوشههایی از سلولهای استوانهای کوتاه یا مکعبی میباشند که دور یک مجرای داخلی مرکزی حده شدهاند (برخلاف روزتهای کاذب نوروبلاستوم، که فاقد مجرای داخلی مرکزی هستند). هسته ها در جهت دورشـدن از ایـن مجرای داخـلی جـابهجا شـدهانـد، و در پررسی یا میکروسکوپ نوری به نظر می رسد که این مجرای داخلی غشای محدودکنندهای مشابه غشای محدودکننده خارجی شبکیه دارد.

سلولهای توموری ممکن است از طریق عصب بینایی یا فضای زیرعنکبوتی ابه فراسوی چشم انتشار یابند. شايع ترين محلهاي متاستاز دوردست دستگاه عصبي مرکزی، جمجمه، استخوانهای دیستال، و گرههای لنفی مى باشند.

اشكال باليني

یافتههای موجود در نخستین مراجعه شامل ضعف دید، لوچی ، وجود یک تهرنگ سفید در مردمک «رفلکس چشم گربه»، و درد چشم و حساسیت آن در لمس هستند. این تومورها درصورت درمان نشدن معمولاً کشندهاند، اما پس از درمان زود هنگام با

درآوردن کامل چشم مبتلا، شیمی درمانی و پرتودرمانی، بقاء امری عادی است. همانگونه که پیشتر خاطرنشان ساختیم، برخى تومورها بهطور خودبهخودى پسرفت مىكنند، و مبتلايان به رتینوبلاستوم در معرض خطر افزایش یافتهای از نظر ابتلا به استئوسارکوم و سایر تومورهای بافت نرم قرار دارند.

تومور وللمز

تومور ویلمز، یا نفروبلاستوم، شایع ترین تومور اولیه کلیه در **کودکان است**. اکثر موارد بین سنین ۲ و ۵ سالگی رخ می دهند. این تومور چندین مفهوم مهم از تومورهای کودکی را نشان میدهد: رابطه میان ناهنجاریهای مادرزادی و افزایش خطر [بروز] تومورها، شباهت بافتشناختی میان تومور و اندام در حال تکامل، و سرانجام موفقیت چشمگیر در درمان تومورهای کودکی. هر یک از اینها در بحث زیر روشن خواهند شد.

سه گروه از ناهنجاریهای مادرزادی با افزایش خطر پیدایش تومور ویلمز مرتبط می باشند: سندرم WAGR (تومور ویلمز، فقدان عنبیه[†]، ناهنجاریهای تناسلی^۵ و عقبماندگی دهنی 3)، سندرم دنیس ـ دراش (DDS) و سندرم بکویت ـ ویدمان. در حدود یک سوم مبتلایان به سندرم WAGR احتمال ابتلا به تومور ویلمز را دارند. گروه دیگری از بیماران، آنهایی که

2- strabismus

6- mental retardaion

4- aniridia

¹⁻ subarachnoid

³⁻ Wilms' tumor

⁵⁻ genital abnormalities

⁷⁻ Denys-Drash syndrome

مبتلا به سندرم موسوم به سندرم دنیس ـ دراش میباشند نیز، در معرض خطر فوق العاده افزایش یافته ای (تقریباً ۹۰٪) از نظر ابتلا به تومور ویلمز قرار دارند. این سندرم با دیسژنزی غدد جنسی و ناهنجاری های کلیوی مشخص می شود. هر دوی این بیماری ها با از دسترفتن ماده ژنتیکی موجود بر روی کروموزوم بیماری ها با از دسترفتن ماده ژنتیکی موجود بر روی کروموزوم تعیین شده است، مرتبط می باشند. با این حال طبیعت ژنتیکی اختلال متفاوت است. بیمارانی که سندرم WAGR دارند فقدان مواد ژنتیکی ۱۳۳۷ (نظیر حذف) دارند و بیماران مبتلا به DDS دور جهش منفی غیرفعال کننده ناحیه حیاتی ژن هستند. (یک دوار جهش منفی غیرفعال کننده ناحیه حیاتی ژن هستند. (یک تواد می کند). ژن ۱۳۳۱ برای تکامل طبیعی کلیه و گنادها حمایتی است و تعجب آور نیست که غیرفعال سازی سرشتی یکی از نسخه های این ژن سبب اختلالات تناسلی ـ ادراری در انسان شود.

گروه سومی از بیماران، آنهایی که مبتلا به سندرم بکویت ـ ویدمن کمی باشند، نیز خطر افزایش یافته ای از نظر ابتلا به تومور ویلمز دارند. این بیماران بزرگی اندامهای جداگانه بدن (مثل زبان، کلیهها، یا کبد)، و یا بزرگی کلی قسمتهایی از بدن (همی هییر تروفی) دارند؛ بزرگشدن سلولهای قشر فوق کلیه (سیتومگالی اَدرنال) یک ویژگی میکروسکوپی بارز است. سندرم بکویت _ ویدمن مثالی از یک اختلال با نقش پذیری ژنومی است (قبلاً مورد بحث قرار گرفته است). جایگاه ژنتیکی دخیل در این بیماران نیز روی نوار p15.5 کروموزوم ۱۱ دیستال نسبت بـه لوكوس WT1، قرار دارد. اگرچه اين لوكوس به علت اينكه دومين لوکوس تومور ویلمز است WT2 نامگذاری شده است، ولی هویت دقیق این ژن که در تومورزایی نقش دارد ناشناخته باقی مانده است. این ناحیه حاوی حداقل ۱۰ ژن است که بـه طـور طبیعی یکی از دو آلل والدین را ظاهر میسازند و خاموشسازی رونویسی دیگر همولوگ والد با متیلاسیون ناحیه راهانداز که در منطقه أغاز رونويسي است انجام مي شود. يكي از ژنهاي WT2 نامزد در این منطقه عامل رشد بستر انسولینی نوع ۲ (IGF-2) است که به طور طبیعی تنها از آلل پدری به ارث میرسد، در حالیکه الل مادری نیز به دنبال متیلاسیون نقش پذیر می گردد (مثلاً خاموش می شود). در برخی از تومورهای ویلمز، فقدان نقش پذیری (مثلاً بیان مجدد IGF-2 توسط آلل مادری) نیز ظاهر می شود و به بیان بیش از حد پروتئین IGF-2 می انجامد که سبب بزرگی اعضا و سرطانزایی میگردد. بنابراین این ارتباطات نشان میدهد که در برخی از موارد، نـاهنجاریهای مـادرزادی تومورها، دارای تظاهرات مشابه آسیب ژنتیکی درگیرکنندهٔ یک ژن واحد یا ژنهای بسیار نزدیک بهم میباشند. علاوه بر تومور

ویلمز، بیمارانی که BWS دارند نیز در معرض خطر افزایش یافته ایـجاد هــپاتوبلاستوم، تــومورهای قشر غـدد فـوق کـلیوی، رابدومیوسارکوم و تومورهای لوزالمعده هستند.

برعکس تومور ویلمز سندرمیک، ناهنجاریهای مولکولی زمینهای تومورهای اسپورادیک (به معنی غیر سندرمیک که ۹۰٪ کل موارد در کودکان را تشکیل میدهد)، اخیراً شناسایی شده است. بعضی از این ناهنجاریها با ویژگیهای بافتشناسی خاصی در ارتباطند که در ادامه شرح داده خواهد شد. به عنوان etaمثال، جهشهای به دست آوردن عملکرد ژن رمزگذاری کننده etaکاتنین (فصل ۶)، در حدود ۱۰٪ تومورهای ویلمز اسـپورادیک دیده شده است. سایر جهشهای مکرر در ژنهای رمزگذاری کننده پروتئینهای دخیل در پردازش ریز RNA (DICER1 و DGCR8 ،DROSHA) رخ مسى دهند؛ ايسن جهشها در ۲۰–۱۵٪ تومورهای ویلمز با بافتشناسی غالب بلاستمال دیده می شوند (مراجعه به مباحث بعدی). فرض بر این است که انحرافات فرایند پردازش ریز RNA منجر به کاهش سطوح بسیاری از ریز RNAهای بالغ می شود؛ به خصوص در خانواده 200-miR که در طول شکلزایی ٔ در تبدیل بافت مزانشيمال به اپىتليال دخيلند. عدم تبديل مزانشيمال به اپی تلیال منجر به "توقفهای" پایدار بلاستمال در کلیه شده (مراجعه به مبحث ذیل) که تبدیل به تومور ویلمز می شود. در نهایتاً، تومورهایی با جهش TP53، پیش اَگهی ضعیفی دارند و اغلب ظاهر آنایلاستیک متمایزی دارند که بحث خواهد شد.

ريختشناسي

تومور ویلمز معمولاً خود را به صورت یک توده بزرگ، منفرد، با حدود مشخص نشان میدهد، هرچند ۱۰٪ از آنها در زمان تشخیص دوطرفه یا چند مرکزی میباشند. در برش عرضی تومور نرم، همگن و به رنگ قهوهای روشن تا خاکستری، همراه با کانونهای گهگاهی از خونریزی، درنرسانس کیستی و نکروز میباشد (شکل ۳۶–۷).

در مطالعات میکروسکوبی، تـومورهای ویـلمز بـا تـلاشهایی قـابلتشخیص بـرای خـلاصه کـردن مـراحـل مختلف کلیهزایی گمشخص میگردند. ترکیب سهمرحـلهای کلاسیک انواع سلولی بلاستمی ۵، داربستی گو اپی تلیال در

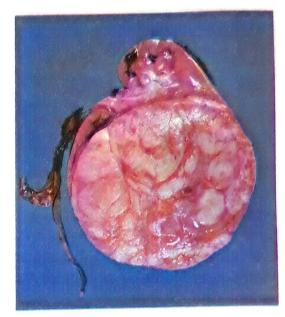
¹⁻ gonadal dysgenesis

²⁻ Beckwith-Wiedmann syndrome

³⁻ morphogenesis 4- nephrogenesis

⁵⁻ blastemal

⁶⁻ stromal



شیکل ۳۶-۷ تومور ویلمز در قطب تحتانی کلیه همراه با رنگ مشخصه قهوهای روشن تا خاکستری و حاشیههای کاملاً مشخص.

اکثر ضایعات مشاهده می شود، هرچند درصد هر یک از اجزاء متغیر است (شکل ۷-۳۷A). ورقههایی از سلولهای کوچک آبی، که ویژگیهای متمایزکننده اندکی دارند، مشخصه جزء بلاستمى هستند. «تمايز» ايي تليال معمولاً به شكل لولهها يا گلومرولهاي نافرجام مي باشد. ماهيت سلولهای داربستی معمولاً فیبروکیستیک یا میکسوئید است، هرچند «تمایز» به ماهیچه اسکلتی ناشایع نمی باشد. بهندرت، ساير عناصر غيرهترولوگ، شامل اپيتليوم سنگفرشی یا موسینی، ماهیچه صاف، بافت چربی، غضروف و بافت استئویید و نوروژنیک، شناسایی میشوند. ح<mark>دوداً</mark> ۵٪ از تـومورها حـاوی کـانونهایی از آنایلازی مـیباشند (سلولهایی با هستههایی بزرگ، پررنگ و چندشکل و میتوزهای ناهنجار) (شکل ۳۷B-۷). حضور آناپلازی با جهشهای TP53 اکتسابی ایجاد مقاومت بـه شـییدر<mark>مانی</mark> مرتبط است. الگوی توزیع سلولهای آناپلاستیک در داخل تومورهای اولیه (کانونی یا منتشر)، تأثیر مهمی در درمان و پیش آگهی دارد (بعداً شرح داده میشود).

بقایای نفروژنیک، ضایعات پیشساز تومورهای ویلمز قلمداد شدهاند و گاهی اوقات در پارانشیم کلیوی مجاور تومور وجود دارند. بقایای نفروژنیک در نمای ظاهری دارای یک طیف بافتشناختی هستند، که از تودههای گسترشیافته مشابه تومور ویلمز (بقایای هیپرپلاستیک) تا

بقایای اسکلروتیک عمدتاً حاوی بافت فیبروزی و گاهی اوقات توبولها یا گلومرولهای مخلوط و تمایزنیافته متغیر میباشند. اثبات وجود بقایای نفروژنیک در نمونه بریدهشده از بیمار اهمیت دارد، چون این بیماران در معرض افزایش خطر ابتلا به تومور ویلمز در کلیه طرف مقابل قرار دارند.

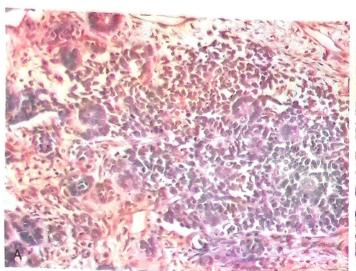
سير باليني

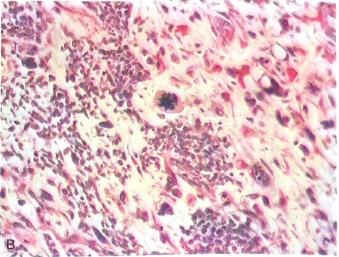
شکایات بیماران را معمولاً می توان به اندازه عظیم تومور نسبت داد. به طور شایع یک توده شکمی قابل لمس وجود دارد که ممکن است به آن سوی خط وسط و به سمت پایین به درون لگن گسترش یافته باشد، با شیوع کمتر، بیمار با تب و درد شکمی، همراه با هماچوری یا، گهگاه، انسداد روده در نتیجه فشار ناشی از تومور، مراجعه می نماید. پروگنوز برای مبتلایان به تومور ویلمز عموماً بسیارخوب است. نتایجی عالی با ترکیبی از نفرکتومی و شیمی درمانی به دست آمدهاند. آناپلازی نشانه پیش آگهی بد است اما تنها اگر منتشر باشد. تا زمانی که نئوپلازی موضعی است و محدود به نمونههای کلیه برداشته شده است، پیش آگهی با توموری که شواهدی از آناپلازی ندارد، تفاوتی نمی کند.

اخلاصه

تومور ويلمز

- تومور ویلمز شایع ترین تـومور کـلیه در دوران کـودکی است.
- بیمارانی که به یکی از سه سندرم زیر مبتلا هستند در معرض خطر بالای تومور ویلمز میباشند: دنیس د دراش، بکویت ویدمن و سندرم WAGR (تومور ویلمز، فقدان عنبیه، ناهنجاریهای تناسلی و عقبماندگی ذهنی).
- ســندرم WAGR و ســندرم دنــیس ـ دراش بـا غـیرفعالسازی WT1 مـرتبط هستند. در حـالی کـه بکویت ـ ویدمن بـه عـلت نـاهنجاری در نـقشپذیری ژنومی در لوکوس WT2 که اساساً ژن IGF2 را درگیر میکند ایجاد می شود.
- اجــزای ریـختشناسی تـومور ویـلمز، بـلاستوما
 (سلولهای کوچک مدور آبی رنگ) و عناصر اپی تلیالی
 و بستری هستند.
- بقایای کلیوی ضایعات پیشساز تومورهای ویلمز هستند.





شکل ۷-۳۷ (A) تومور ویلمز با سلولهای آبی محکم به هم چسبیده در همراهی با اجزاء بلاستمی و گسترش توبولهای اولیه که نشاندهنده ساختار اپی تلیالی است. اگرچه اشکال میتوزی متعدد دیده می شوند، در این میدان (میکروسکوپی) هیچ کدام آتیپیک نیستند. (B) آناپلازی منطقهای در مناطق دیگر این مورد تومور ویلمز وجود دارد که با سلولهای هیپرکروماتیک، هستههای پلیمرف و میتوز غیرطبیعی مشخص می شود.

تشخیص مولکولی اختلالات مندلی و پیچیده

در دوره در دسترس بودن روشهای تشخیص مولکولی، تشخيص اختلالات ژنتيكي به شناسايي توليدات غيرطبيعي ژني (مثل هموگلوبین جهشیافته یا متابولیتهای غیرطبیعی) یا تأثیرات بالینی آنها (مثل عقبافتادگی ذهنی در PKU) وابسته است. عـوامـل متعددی از آن زمان باعث گسترش سریع روشهای تشخیصی از حیطه محدود فعالیت قبلی به یک حضور متداول در آزمایشگاههای آسیبشناسی دانشگاهی و تجاری (که تخمین فعلی برای بازار جهانی آن به دهها میلیارد دلار میرسد) شده است. این عوامل شامل (۱) تعیین توالی ژنـوم انسانی و وجود این اطلاعات در دسترس عموم (۲) در دسترس بودن کیتهای متعدد واکنش زنجیرهای پلیمراز (PCR) تولید شده برای تشخیص اختلالات ژنتیکی خاص (۳) در دسترس بودن ریزاًرایههای با کیفیت بالا (تراشههای ژنی) که می توانند هم با DNA و هم با RNA در معیارهای ژنومی با یک ساختار و چارچوب یکسان اطلاعات استخراج کنند؛ و در نهایت (۴) پیدایش تکنولوژیهای توالی یابی بسیار کارآمد و خودکار "نسل أينده" ("NextGen"). دو مورد پيشرفت اخير بهطور خاص در زمینه پژوهشهای جدید برای روشن کردن پایه ژنی اختلالات ژنی و مندلی بسیار مفید بودهاند. با اینکه بحث با جزئیات در مورد تشخیص مولکولی فراتر از حوزه این کتاب است، بعضی از

روشهای بیشتر شناخته شده در بندهای آتی توضیح داده می شوند. یک نکته مهم در این مقطع، فارغ از روش مورد استفاده، انحراف ژنتیکی مورد سؤال است که می تواند هم در سلولهای زایا (حاضر در هر هر سلول فرد مبتلا، مثل جهش سلولهای زایا (حاضر در بیمار فیبروز کیستیک) و هم در سلولهای سوماتیک (محدود به انواع خاصی از بافت یا ضایعات، مثل تقویت MYCN در سلولهای نوروبلاستوم) باشد. این مسئله می تواند طبیعت نمونه (مثل لنفوسیتهای خون محیطی می تواند طبیعت نمونه (مثل لنفوسیتهای خون محیطی دهد.

موارد لزوم آناليز ژنتيكي

به طور کلی، آزمایشات ژنتیکی را می توان به دو گروه بررسیهای قبل و بعد از تولد تقسیم بندی کرد. در مورد بیماریهای ارثی، تست ژنتیکی در مراحل پرهناتال یا بعد از تولد پیشنهاد می شود. این روشها ممکن است شامل سیتوژنتیک معمولی، FISH، تشخیصهای مولکولی و یا ترکیبی از این تکنیکها باشند.

آنالیز ژنتیکی پیش از تولد باید به هـمه بیمارانی کـه در معرض خطر داشتن اعقاب ناهنجار از نظر سیتوژنیکی قرار دارند پیشنهاد شود. این آنالیز را می توان بر روی سلولهای به دست آمده از طریق آمینوسنتز، بر روی نمونهبرداری پرز کوریونی، یا بر روی خون مادری به همراه توالی یابی نسل جدید" نمونهبرداری

مایع ٔ انجام داد. برخی از موارد مهم لزوم به قرار زیر میباشند:

- بالا بودن سن مادر (بیش از ۳۴ سال) به علت خطر بیشتر از نظر بروز تریزومیها
- وجود والدی حامل یک جابهجایی متقابل متوازن، جابهجایی روبرتسونی، یا وارونگی (در این موارد سلولهای جنسی ممکن است نامتوازن باشند و از این رو اعقاب چنین والدی در معرض خطر ابتلا به اختلالات کروموزومی قرار دارند)
- ناهنجاریهای جنینی مشاهده شده در سونوگرافی، یا نتایج غیر طبیعی غربالگری خون مادری
- وجود یک فرزند قبلی مبتلا به یک ناهنجاری کروموزومی
- وجود والدی که حامل یک اختلال ژنتیکی وابسته به X است (جهت تعیین جنسیت جنین)

آنالیز ژنتیکی پس از تولد معمولاً بر روی لنفوسیتهای خون محیطی انجام می شود. مواد لزوم آن به قرار زیر هستند:

- وجود أنوماليهاي متعدد مادرزادي
 - شک به سندرم متابولیک
- عقبماندگی ذهنی توجیه نشده و/یا تأخیر تکاملی توجیه نشده
- شک به آناپلوئیدی (مثلاً، وجود ویژگیهای سندرم داون) یا سایر ناهنجاریهای کروموزومی سندرمیک (مانند حذف، واژگونی)
 - شک به بیماری تک ژنی (قبلاً شناخته شده یا ناشناخته)

تغییرات ژنتیکی اکتسایی مانند جهشهای سوماتیک در سرطان، با ابداع درمانهای هدفدار به صورت روزافزونی تبدیل به موضوع تمرکز مهمی در آزمایشگاههای تشخیص مولکولی شده است. با این که تستهای ژنی منفرد (جهشهای EGFR یا BRAF تکثیر NER2) برای مدتی برای کمک به تصمیمگیری درمان استفاده می شوند، با انواع رویکردهای توالی یابی نسل جدید با هزینهٔ ـ اثرگذاری بالا، بررسی تعداد زیادی از ژنهای رمزگذاریکننده (اغلب در ۱۰۰۶) و جابهجاییهای منجر به سرطان را در یک جهش امکان پذیر ساخته است. تیم بالینی معمولاً "گزارش ژنومیکی" از سرطان بیمار دریافت میکند که شامل توصیههای درمان هدفدار مولکولی امکان پذیر می باشد. موضوع مهم دیگری در حوزهٔ تشخیص مولکولی، شناسایی سریع بیماریهای عفونی (مانند سل مشکوک یا پاتوژنهای ویرولانتی مانند ابولا) با استفاده از رویکردهای مبتنی بر DNA میباشد. در کل، این رویکردها زمان مورد نیازی برای تشخیص را از هفتهها به روزها کاهش دادهاند. آزمایشگاههای تشخیص

مولکولی، علاوه بر شناسایی نوظهور پاتوژنها، شناسایی مولکولی، علاوه بر شناسایی نوظهور پاتوژنها، شناسایی مقاومت به درمان (مانند جهشهای اکتسابی در ویروسهای آنفلوانزا که آنها را نسبت به ضد ویروسها مقاوم میسازد) و پایش اثرگذاری درمان با استفاده از تستهای آلود ویروسی در خون را نیز امکان پذیر ساخته است. متغیرهای مشابهی (سنجش اثرگذاری درمان و ظهور مقاومت) نیز در مبتلایان به سرطان به صورت گستردهای مورد استفاده قرار می گیرد.

از آنجا که پیشرفتهای سریعی در تشخیص مولکولی صورت گرفته است، اصطلاحاتی مانند "درمان انفرادی" و "طب دقت" به صورت فزایندهای مورد استفاده قرار میگیرند؛ به این صورت که درمان بر اساس نیاز بیمار به صورت انفرادی تعیین می شود. امید است که این انتظارات در آیندهای نزدیک به حقیقت بپیوندد. حال به بعضی از رویکردهای شایع مورد استفاده در آزمایشگاههای تشخیص مولکولی برای ارزیابی در آزماییونهای اکتسابی و ارثی می پردازیم.

تشخيص مولكولى اختلالات تعداد رونوشت

همان طور که تاکنون در این فصل مورد بررسی قرار گرفت، بیماریهای متفاوتی می توانند در نتیجه ناهنجاریهای تعداد رونوشت در سطح کل کروموزوم (تریزومی ۲۱) یا قطعات کروموزومی (سندرم حذف 22q11)، یا حذفهای داخل ژنی بسیار کوچک (سندرم های WAGR) ایجاد شوند. آنالیز کاریوتیپ کروموزومها توسط نواربندی G هنوز روش کلاسیک برای تشخیص تغییرات در سطح کروموزومی است؛ به هر حال همان طور که انتظار میرود، وضوح این روش نسبتاً کم است. برای تشخیص تغییرات در سطح زیر کروموزومی، هم آنالیز متمرکز مناطق کروموزومی توسط FISH و هم روشهای کل ژنومی مثل دورگهسازی بنسی ژنومی (CGH) باب شدهاند.

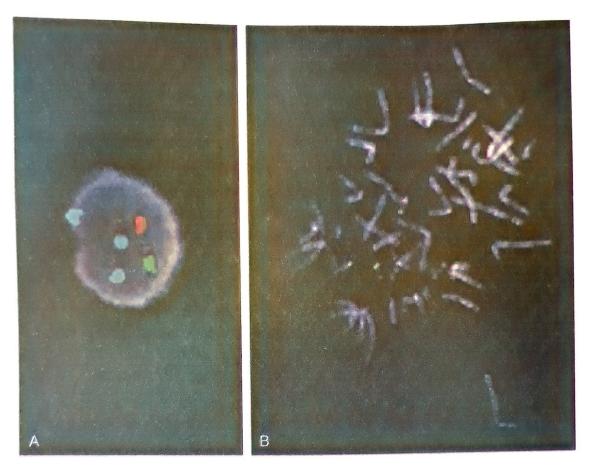
رورگهسازی در جای فلورسانس

در روش FISH از کاوشگرهای DNA برای تشخیص توالیهای مختص نواحی کروموزومی استفاده می شود. اندازه این نواحی بیشتر از ۱۰۰ کیلو باز است که نشان دهنده محدودیت وضوح این روش برای تشخیص تغییرات کروموزومی است. این کاوشگرها با رنگهای فلورسانس نشانه گذاری می شوند و در گستره متافازی یا هسته اینترفاز استفاده می شوند. کاوشگر به توالی مکمل خود جفت می شود و به این ترتیب منطقه خاصی از کروموزوم را مشخص می کند که در زیر میکروسکوپ فلورسانس قابل

²⁻ submicroscopic

^{1 -} intragenic

³⁻ comparative genomic hybridization



شکل ۳۸–۷ دورگهسازی در جای فلورسان (FISH). (A) هسته اینترفاز از یک بیمار مذکر مشکوک به تریزومی ۱۸. سه کاوشگر فلورسان متفاوت در یک "مخلوط FISH" به کار رفته اند کاوشگر سبز با سانترومر کروموزوم X (یک نسخه)، کاوشگر قرمز با سانترومر کروموزوم Y (یک نسخه)، و کاوشگر آبی با سانترومر کروموزوم ۱۸ (سه نسخه) دورگهسازی میکنند. (B) گسترش متافازی که در آن دو کاوشگر فلورسان به کار رفته اند، که یکی از آنها با ناحیه کروموزومی 22q13 (سبز) و دیگری با ناحیه کروموزومی 22q11.2 (قرمز) دورگهسازی میکنند. دو سیگنال 22q13 وجود دارد. یکی از این دو کروموزوم با کاوشگر مربوط به 22q11.2 رنگ نمی گیرند، که حاکی از یک حذف کوچک در این ناحیه است. این حذف منجر به بروز سندرم حذف 22q11.2 (سندرم عذف 22q11.2 (سندرم 22q11.2 (س

مشاهده است. توانایی FISH برای شرایط تقسیم سلولی، در مواردی که نیاز به تشخیص سریع میباشد بیارزش است (مثلاً در یک نوزاد بسیار بدحال که مشکوک به داشتن یک اختلال ژنتیکی زمینهای است). این بررسی را میتوان روی نمونههای پیش از تولد (مثل سلولهایی که از بندف ناف به دست میآیند، بیوپسی پرزهای کوریونی یا خون بند ناف)، لنفوسیتهای خون محیطی و حتی قطعات بافتی بایگانی شده انجام دارد. FISH برای یافتن اختلالات تعدادی کروموزومها (آنوپلوئیدی) (شکل برای یافتن اختلالات تعدادی کروموزومها (آنوپلوئیدی) (شکل برای یافتن اختلالات تعدادی تعدادی کروموزومها مختصر (شکل برای یافتن اختلالات تعدادی کروموزومها در نوروبلاستوما) و برای نقشهبرداری ژنهای جالب قابل تشخیص نیستند، یا تحلیل تقویت ژنی (مثل تقویت قابل تشخیص نیستند، یا تحلیل تقویت ژنی (مثل تقویت توجه به تازگی جدا شده از محل کروموزومی خود به کار میرود.

رورگهسازی ژنومی بر پایه آرایه

FISH به دانش قبلی از یک یا چند ناحیه کروموزومی خاص مشکوک به تغییر در نمونه آزمایشگاهی نیاز دارد. با این حال، ناهنجاریهای ژنومیک را نیز میتوان بدون دانش قبلی با استفاده از فناوری ریزآرایه برای انجام بررسی کامل ژنومیک شناسایی کرد. فناوریهای نسل اول برای دورگهسازی ژنومیک رقابتی (CGH) طراحی شده بودند، در حالی که صفحات جدیدتر رویکردهای ژنوتیپی پلیمرفیسم نوکلئوتید مستقر (SNP) را نیز در بر دارد، که چندین فایده دارد.

در دورگهسازی ژنومیک رقابتی آرایه (aCGH)، DNA آزمون و DNA مرجع (طبیعی) با دو رنگ فلورسانت متفاوت (به ترتیب قرمز و سبز) نشانگذاری شدهاند. این نمونههایی که به طرز متفاوتی نشانه گذاری شدند، همراه هم در یک آرایه

نقطه گذاری شده با پروبهای DNA (که ژنوم انسان را با فواصل منظم می پوشانند و معمولاً تمام ۲۲ اتوزوم و کروموزومهای جنسی را پوشش می دهند) دورگه سازی می شوند. در هر محل پروب کروموزومی، انتقال DNA نشان دار از دو نمونه مقایسه می شود. در صورتی که دو نمونه یکسان باشند (به این معنی که نمونه دیپلوئید است)، تمام نقطه های روی آرایه به رنگ زرد در می آیند (در نتیجه اختلاط مساوی دو رنگ سبز و زرد). برعکس، در صورتی که حتی یک دوبرابرسازی یا حذف نقطهای وجود در شدت باشد، نقطههای پروب مربوط به آن، انحراف به سمت داشته باشد، نقطههای پروب مربوط به آن، انحراف به سمت قرمز یا سبز (بسته به افزایش یا کاهش ماده) را نمایش داده و تعیین بسیار دقیق واریانهای تعداد رونوشت در طول ژنوم را امکان پذیر می سازد.

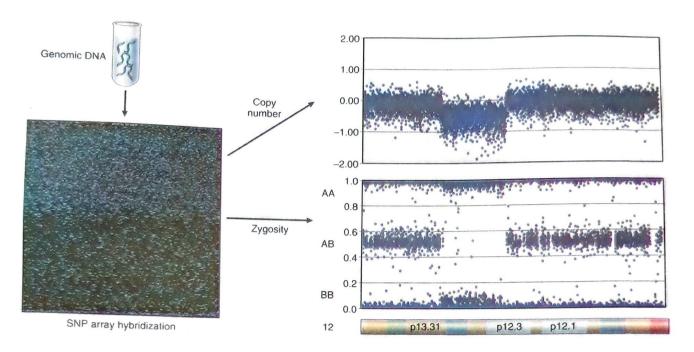
انواع جدیدتر "قطعات SNP" بر اساس یک مفهوم مشابه ایجاد شدهاند، اما پروبها برای شناسایی محلهای SNP در طول ژنوم طراحی شدهاند که مزایایی نسبت به روش CGH دارد. همانطور که در فصل یک بحث شد، SNPها شایعترین نوع پلیمرفیسم DNA میباشند که تقریباً در هر ۱۰۰۰ نوکلئوتید در کل ژنوم (مانند اگزونها، اینترونها، و توالیهای تنظیمی) حضور دارند. بنابراینها، SNPها دو نقش را ایفا میکنند: (۱) به عنوان نشانه فیزیکی در ژنوم و (۲) به عنوان نشانهای که از طریق آن می توان انتقال را از والدین به فرزند پیگیری کرد. صفحات متعدد آزمایشگاهی وجود دارند که به ما امکان بررسی SNR در کل ژنوم را بر روی آرایهها میدهد. همانند پروبهای CGH، می توان از روش های در بردارنده SNR برای تعیین تعداد تغییرات رونوشت استفاده کرد. علاوه بر این، با افتراق بین أللهاي SNP در هـر محل خاص مي توان به اطلاعات زیگوسیتی دست یافت (شکل ۳۹–۷). به این معنی که به عنوان مثال قطعات SNP مي توانند ديزومي تكوالدي را در ناحيه مبتلایی که محتوای DNA دیپلوئید دارد تشخیص دهند. نسل امروزی آرایههای SNP کاملاً جامع است و بزرگترین آنها بیش از ۴ میلیون پروب SNP را شامل می شود. در نتیجه، فناوری، تكيه گاه اصلي مطالعات ارتباتي گسترده ژنوم (GWASها كه بعداً بحث خواهد شد) مي باشد.

شناسایی مستقیم جهشهای DNA با آنالیز PCR

آنالیز PCR نیازمند تقویت بالقوهٔ DNA میباشد و برای تشخیص مولکولی مورد استفاده قرار میگیرد. اگر RNA به عنوان سوبسترا به کار رود، باید ابتدا ترجمه معکوس گردد تا cDNA به دست آید و سپس توسط PCR تقویت گردد. این روش که از رونویسی معکوس (RT) استفاده میکند، اختصاراً RT-PCR نامیده میشود. از ملزومات شناسایی مستقیم،

دانستن توالی طبیعی ژن است. برای مشخص نمودن ژن جهش یافته، دو آغازگر که به انتهای ۳ و ۵ توالی طبیعی متصل می شوند، طراحی می گردند. با به کارگیری DNA پلیمراز و چرخهٔ دمایی مناسب، DNAی هدف به شدت تقویت می شود و میلیون ها نسخه از توالی DNA بین دو محل آغازگر تولید می گردد. شناسایی توالی غیرطبیعی به روشهای متعددی مقدور می باشد:

- تــوالييـــابي سـنگر كــه بــه نــام ابــداعكــنندهٔ آن Nobellaureate Frederick Sanger نامگذاری شده است، برای سالهای زیادی بار توالی یابی ژنومی (شامل پروژه ژنوم انسامی) را بر دوش کشیده است. در این روش، DNA تکثیرشده با یک DNA پلیمراز، یک پیشبرندهٔ DNA نوکلئوتید، و چهار نوکلئوتید (A ، G ،C) و A) بن بست (پایان دهندهٔ دی ـ دئوکسی) نشاندار شده با آویزههای مختلف فلورسنت مخلوط مى شود. واكنش بعدى منجر به تولید مجموعهای از مولکولهای DNA (با تمام طولهای ممکن تا کیلوباز) می شود که هر یک با آویزهای نشان دار شده است که با بازی که به علت الحاق یکی از نوکلئوتیدهای خاتمهدهنده واکنش در آن متوقف شده است تطابق دارد. پس از جداسازی سایز توسط الکتروفورز مویرگی، توالی دقیق را می توان "خواند" و با توالی طبیعی مقایسه کرد تا حضور جهشها را شناسایی کرد. بسیاری از کاربردهای توالی پایی سنگر (و سایر رویکردهای مبتنی بر PCR) شروع به جایگزین شدن توسط توالی ابی نسل جدید (که بعداً بحث خواهد شد) کرده است؛ به خصوص هنگامی که بررسی ژنهای بزرگ یا متعدد ضروری است. با این وجود، حتی در سال ۲۰۱۶، توالی یابی سنگر به عنوان "استاندارد طلایی" بسیاری از آرایههای ژنوتیپی مطرح مى باشد.
- روش دیگر برای تشخیص جهش در مناطق نوکلئوتیدی خاص (مثلاً جهش کدون ۱۲ در انکوژن KRAS که گلیسین خاص (مثلاً جهش کدون ۱۲ در انکوژن GAT] تبدیل می کند)، افزودن نوکلئوتید نشانه گذاری شده ۲ و ۲ به ترکیب PCR است که به ترتیب مکمل توالی دست نخورده (G) یا جهش یافته (A) می باشد. از آنجا که این دو نوکلئوتید با فلوروفورزهای مختلفی نشانه گذاری می شوند، فلورسانس که با محصول PCR به دست می آید، برحسب اینکه "ک" یا "T" باشد دارای یک نوع رنگ خواهد بود (شکل ۴۰-۷). از ست که حساسیت مزیت این روش اختصاصی آلل آن است که حساسیت بیشتری نسبت به توالی یابی سنگر دارد که حتی اگر بیشتری نسبت به توالی یابی سنگر دارد که حتی اگر بیشتری (حدود ۱٪) از توالیهای DNA جهش یافته بخش کوچکی (حدود ۱٪) از



شکل ۳۹-۷ بررسی تغییر تعداد رونوشت از طریق آرایه سیتوژنومیک DNA. SNP ژنومیک نشانه گذاری شده و به آرایهای شامل میلیونها نقطه پر وب دورگهسازی می شود. تعداد رونوشت از طریق شدت کلی و ژنوتیپ از طریق نسبت آللی تعیین می شود. مثالی که در اینجا نشان داده شده است، بازوی p کروموزوم ۱۲ در لوسمی اطفال است. در اینجا نواحی طبیعی (سبز)، نشان دهنده محتوای DNA خنثی (دیپلوئید) است و طرح زیگوسیتی نشان دهنده نبود هتر وزیگوسیتی است (ژنوتیپ AB)؛ این یافته ها به همراه، هم، حضور یک حذف در یک رونوشت کروموزوم 12p را نشان می دهد.

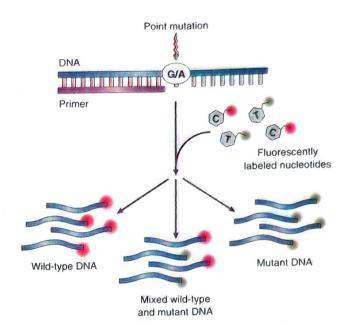
کل DNA را تشکیل دهند آن را شناسایی میکند (مثلاً در مورد نمونههای بالینی بیماران مشکوک به بدخیمی). واریان فوق حساسی از آرایه، که PCR دیجیتال قطرهای نامیده می شود، عیناً DNA الگو (یا CDNA) را به هزاران تا میلیونها قطرهٔ روغنی میکروسکوپی جداسازی میکند، به صورتی که هر قطره شامل بیش از یک رشتهٔ DNA الگو (به همراه معرف PCR ضروری) نمیباشد. سپس هر یک از این "ریزواکنشگرها\" محصول PCR مربوط به خودش را از این "ریزواکنشگرها\" محصول آن را به صورت دیجیتال تیکیارچهسازی کرد و از نظر وجود آللهای جهش یافته یکپارچهسازی کرد و از نظر وجود آللهای جهش یافته بررسی کرد. با بررسی هر الگو به صورت منفرد و موازی، به بررسی کرد. با بررسی هر الگو به صورت منفرد و موازی، به بررسی کرد. با بررسی هر الگو به صورت منفرد و موازی، به جای یک واکنش PCA منفرد، PCA دیجیتال قطرهای حساسیت ویژهای دارد و قادر است حتی یک رشتهٔ DNA جهش یافته را در ۱۰۰۰۰ مولکول نوع وحشی (Wild tyre)

توالي يابي نسل جديد

به صورت روزافزونی، تقریباً تمام کاربردهای تشخیص مولکولیای که به ارزیابی DNA (یا RNA) نیاز دارند، در حال

جایگزینی توسط فناوریهای توالی یابی نسل جدید (NGS) می باشند.

اگر در این مبحث از فناوری توالییابی نسل آینده ("Nextgen") یاد نکنیم، کوتاهی کردهایم. از آن جا که به توالییابی سنگر (که پیشتر اشاره شد) "نسل اول" گفته میشود، توالییابی Nextgen این چنین نامیده میشود. در دسترس بودن فناوری توالییابی Nextgen با حجم مستقیم اطلاعات توالییابی (بیشتر از ۱ گیگا جفت باز یا اطلاعات توالییابی (بیشتر از ۱ گیگا جفت باز یا نسبتاً ارزان این توان را دارد که تشخیص مولکولی را به شدت تغییر دهد. پروژه ژنوم کلی انسانی کمی بیشتر از ۳ گیگا باز است، بنابراین "توالییابی تمام ژنوم" واقعی می تواند در طی چند روز چندین بار صورت بگیرد. در مقایسه با در طی چند روز چندین بار صورت بگیرد. در مقایسه با توالییابی سنگر، فناوری توالییابی قطعات متعدد ژنوم به کار میگیرد که در آنها توالییابی قطعات متعدد ژنوم انسانی (DNA یا DNA) می تواند به صورت همزمان انجام بگیرد ("توالییابی همزمان گسترده") و به این ترتیب



شیکل ۴۰–۷ PCR اختصاصی آلل بسرای شناسایی جهش نمونه ناهده مکملهای اسلامی تشکل ۱۹۲۰ می اختصاصی الله بسرای شناسایی جهش ناهده مکملهای نوکلئوتیدی انواع جهش یافته و دست نخورده در ناحیه باز مفروض، با فلورفورزهای گوناگون نشانه گذاری شدهاند. محصولات PCR بازتابهای فلورسانس را با شدتهای مختلف بسراساس نسبت DNA جهش یافته به دست نخورده، به معرض نمایش میگذارد.

به طور قابل ملاحظه ای سرعت را افزایش دهد (شکل ۷-۴۱). نوکلئوتیدهای نشان دار شده با فلورسانس بهطور متحد مکمل رشتههای DNA قالب هستند که بر روی یک فاز جامد بی حرکت شدهاند، و در هر چرخه در هر قالب یک نوکلئوتید اضافه می شود. چرخهها تا وقتی که درازای کافی برای خواندن تولید شود ادامه می یابند، سپس با اسفاده از زیستدادهورزی های پیشرفته بر روی ژنوم انسانی نقشه گذاری می شوند. علاوه بر تفاوتهای زمانی و مقیاسی، تفاوت کلیدی دیگری بین روش NGS و توالی یابی سنتی سنگر وجود دارد و آن توانایی NGS در شناسایی اللهای گوناگونی است که با تواتر کم در نمونههای حاوی مخلوط ناهمگونی از سلول ها وجود دارند. در توالی یابی سنگر، حد پایینی شناسایی تواتر اَللی گوناگون، ۲۰٪ یا بیشتر است، بنابراین نیازمند نمونههای همگون (مانند DNA ردهٔ زایا) یا گونهای از غنی سازی (مانند ریزتجزیهٔ سلولهای توموری برگرفته از نمونهبرداری که حاوی بافت طبیعی نیز هست) می باشد. توانایی NGS در "خواندن" چندین بارهٔ (از ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ بار) همان ناحیهٔ

ژنوم، شناسایی تواتر آللی ۱ درصد را امکان پذیر میسازد. بنابراین NGS به خصوص در هنگام جستجوی جهشها در نمونهبرداری بافتیای که شامل استرومای غیر نئوپالاستیک بیشتری نسبت به سلولهای توموری است، کاربردی می باشد. کاربردهای بالینی و تحقیقاتی NGS (که می توان آن را بر روی DNA رده زایا یا سوماتیک، یا هر دو اعمال کرد) عبارتند از توالی یابی هدفدار (معمولاً گروهی از چند ژن تا چند صد ژن)؛ توالی یابی کل اگزوم (WES، که تمام نواحی رمزگذاری کنندهٔ ژنوم انسانی را بررسی می کند)؛ و توالی یابی کل ژنوم (WGS، که شامل ۹۰٪ باقی ماندهٔ ژنوم انسانی حاوی نواحیای که RNAهای غیر رمزگذاریکننده را بیان میکند). NGS را میتوان علاوه بر اندازه گیری DNA، برای بخش ترانس کریپتوم (RNA-Seq) و نواحی اتصالی کل ژنوم برای عوامل رونویسی یا هیستونها (توالی یابی و رسوب ایمنی کروماتین یا ChIP-Seq) استفاده کرد.

آناليز يبوستگي، و مطالعات همكارانه تماميت ژنوم

تشخیص مستقیم ژنی تنها در صورتی ممکن است که ژن جهش یافته مسئول اختلال ژنتیکی شناسایی و توالیهای نـوکلئوتیدی أنـها شناخته شده باشند. در تعداد زیادی از بیماریهای ژنتیکی، شامل برخی که نسبتاً شایعند، تشخیص ژنی مستقیم امکان پذیر نیست، چون یا توالی ژن مورد نظر مشخص نیست، و یا بیماری چندعاملی است (چندژنی) و هیچ ژن منفردی درگیر نمی باشد. در چنین مواردی دو نوع آنالیز می تواند انجام گیرد تا از شناسایی ژن (یا ژنهای) مرتبط با بیماری به صورت غیرمغرضانه ^۳ باشد: آنالیز پیوستگی و مطالعات همکارانه تمامیت ژنوم (GWASs). در هر دو مثال نشانگرهای جانشین در ژنوم که نشانگرهای لوکوس ^۴ نیز نامیده می شوند باید برای تعیین مکان مناطق کروموزومی هدف استفاده شوند. این مسئله بر پایه اتصال آنها به یک یا چند ژن مفروض بیماریزا اتفاق میافتد. نشانگرهای لوکوس به کار گرفته شده دیگرگونگیهای رخ داده در توالی DNA به صورت طبیعی هستند که به عنوان پلیمرفیسم (معمولاً SNP) شناخته مي شوند.

دو کشف مهم در فناوری استفاده از SNPها را به عنوان "جستجوکنندگان ژن^۵" با خروجی بالا امکانپذیر کرده است.

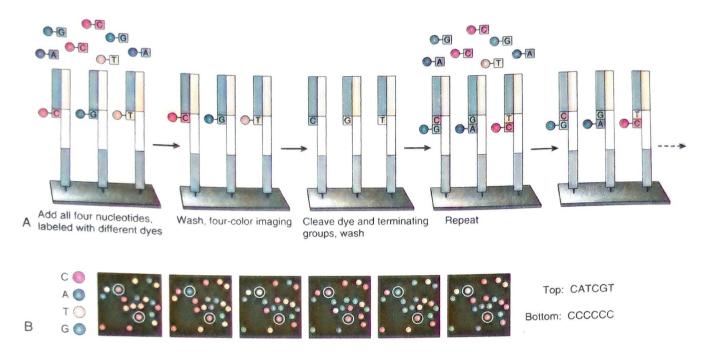
1- bioinformatic

²⁻ linkage analysis

⁴⁻ markerloci

³⁻ unbiased

⁵⁻ gene hunting



شیکل ۴۱-۷ اصول توالی یابی نسل آینده، در حال حاضر چندین روش جایگزین برای توالی یابی "NextGen" در دسترس است و یکی از آنها که شیکل ۲۰۰۱ تا ۵۰۰ جفت باز درازا دارد بر روی شایع ترین نوع مورد استفاده است در اینجا نشان داده است ۹، قطعات کوچک DNA ژنومیک (قالب) که بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ جفت باز درازا دارد بر روی چارچوب فاز جامد مثل لام شیشه ای بی حرکت شده است و از پرایمرهای جذبی همگانی که مکمل تنظیم کننده (که قبلاً به انتهای قطعات قالب اضافه شده اند) هستند استفاده می کند. اضافه کردن نوکلئو تیدهای مکمل نشاندار با فلورسانس به ازای هر قالب DNA در هر چرخه، به صورت "گسترده و همزمان" در میلیونها قالب بی حرکت شده روی فاز جامد رخ می دهد. یک دوربین عکسبرداری ۴ رنگه از فلورسانس تابش شده از هر مکان در قالب (مطابق با نوکلئو تید ثبت شده خاص) عکس می گیرد، به دنبال آن رنگ فلورسانس جدا شده و شسته می شود و کل چرخه تکرار می گردد. ۱۵ برنامههای قدر تمند کامپیو تری می توانند تصویر را رمزگشایی کرده و توالی های مکمل DNA قالب را در انتهای یک "حرکت" تولید کنند. این توالی ها بعداً برای تشخیص تغییرات بر روی توالی ژنومیک مرجع نقشه گذاری می شوند.

کشف اول تکمیل چند پروژهٔ توالی یابی ژنومی بزرگ (پروژهٔ ژنوم ۱۰۰۰ و پروژه طهه (الله الله الله الله الله ییوستگی نامتعادل را در سه گروه قومی عمده (بر پایه نقشه SNP تمامیت ژنومی) تقسیم میکند. در حال حاضر کل ژنوم انسانی می تواند به بلوکهایی به نام "هاپلوتیپ" تقسیم شود که شامل تعداد متفاوتی از SNPهای پیوسته بر روی یک کروموزوم واحد است. این SNPها در پیوستگی نامتعادل هستند و بنابراین به صورت خوشهای با یکدیگر به ارث می رسند، در نتیجه به جای جستجوی هر یک SNP در ژنوم انسانی، اطلاعات مقایسهای در مورد AND مشترک می تواند به آسانی با جستجو برای هاپلوتیپهای مشترک (از طریق یک یا تعداد کمی SNPs که هاپلوتیپهای مشترک (از طریق یک یا تعداد کمی SNPs که راهی به صرف هاپلوتیپ خاص هستند) به دست آید. دوم اینکه در حال حاضر با استفاده از فناوری تراشه SNP با تراکم بالا

انسان امکان پذیر است.

آناليز پيوستگى

آنالیز پیوستگی از طریق برآورد لوکوس نشانگر مشترک (مثل SNPs) در افراد خانواده که بیماری یا صفت مورد نظر را ارائه میدهند با این فرض که SNPها در پیوستگی نامتعادل با آلل بیماری مطابق بر شجرهنامه منتقل میشوند انجام میشود. با گذشت زمان تعریف یک "هاپلوتیپ بیماری" بر پایه گروه SNPs امکانپذیر خواهد بود (که تمام آنها با آلل مفروض ایجادکننده بیماری به ارث میرسند). سرانجام آنالیز پیوستگی مکانیابی و همانندسازی آلل بیماری را آسان خواهد کرد. مهمترین کاربرد آنالیز پیوستگی در اختلالات مندلی مرتبط با یک ژن دارای عملکرد شدید و نفوذ بالا است.

- Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al: Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population, Nat Genet 47:435-444, 2015. [A unique study that reiterates the power of modern-day next-generation sequencing, wherein the whole genomes of over 2600 lcelandic natives were sequenced for identification of genetic variants that might influence genetic diversity as well as risk for multifactorial diseases.]
- Hagerman PJ, Hagerman RJ: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FTAS), Ann N Y Acad Sci 1338:58-70, 2015. [An authoritative review on FMR1 protein, and the role of premutations at the fragile X loci m causing the symptomatic neurodegenerative condition, ITAS.]
- Jameson JL, Longo DL: Precision medicine—personalized, problematic, and promising, N Engl J Med 372:2229-2234, 2015. [An insightful known as precision medicine, in the modern era of genomics and high throughput sequencing.]
- Kalsner L, Chamberlain SJ: Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes, Pediatr Clin North Am 62:587-606, 2015. [An up-to-date review on the genetics, clinical findings, and natural history of children with these two imprinting disorders.]
- Page MM, Stefanutti C, Sniderman A, et al: Recent advances in the understanding and care of familial hypercholesterolemia: significance of the biology and therapeutic regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, Clin Sci 129:63-79, 2015. [A state-of-the-art review on mechanisms of cholesterol regulation by PCSK9, and how inhibition of this protein is being leveraged in the clinic for augmenting statin effects.]
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events, N Engl J Med 372(16):1489–1499, 2015. [Seminal study establishing the benefits of PCSK9 inhibitors in hyperlipidemia.]
- Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ: Origins of cystic fibrosis lung disease, N Engl J Med 372:351–362, 2015. [An exhaustive review on pathophysiological mechanisms that contribute to the panorama of pulmonary diseases in cystic fibrosis, with numerous excellent illustrations.]
- Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, et al: Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign, Pediatrics 129:630–638, 2012. [An important study that measures the impact of the "Back to Sleep" campaign on SIDS mortality, and what additional risk factors have emerged since then.]
- Wainwright CE, TRAFFIC Study Group, TRANSPORT Study Group: Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phc508del CFTR, N Engl J Med 373:220–231, 2015. [Seminal study that led to FDA approval of the combination regimen of Lumacaftor and Ivacaftor, which enhance mutant Phc508del CFTR function in cystic fibrosis; Ivacaftor alone is approved for another variant of CFTR.]
- Walz AL, Ooms A, Gadd S, et al: Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors, Cancer Cell 27(2):286–297, 2015. [Seminal sequencing study in Wilms tumors identifying mutations of genes involved in microRNA processing and consequent microRNA deregulation.]
- Wong LC, Behr ER: Sudden unexplained death in infants and children: the role of undiagnosed inherited cardiac conditions, Furopace 16:1706–1713, 2014. [An insightful review on how unsuspected cardiac conditions, specifically "channelopathies," leading to sudden death in infancy might be erroneously diagnosed as SIDS.]
- Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al: Molecular findings among patients referred for clinical whole exome sequencing, JAMA 312:1870-1879, 2014. [An elegant study highlighting the prowess of next-generation techniques, wherein 2000 consecutive patients with suspected genetic disorders underwent germline whole exome sequencing, leading to the discovery of causal pathogenic mutations in as many as 25% of patients.]

مطالعات انجمن كستررة ژنوم

در حال حاضر ثابت شده است که بعضی از شایعترین بیماریهای انسانی مثل افزایش فشار خون، دیابت، اختلالات فکری و اسم یک زمینه چند ژنی و چند جایگاه ژنی مرتبط با اثرات مستقل مختصر دارند که باعث یک فنوتیپ بیماری مىشود. أناليز پيوستگى معمول فاقد قدرت أمارى براى چنين واریانهای ژنتیکی است. در GWASs مطالعه بزرگ کوهورت بر روی تمام ژنوم افراد با یا بدون یک بیماری (به جز خانوادهها) برای واریانهای SNPs که در افراد بیمار به میزان زیادی حضور داشتند انجام شد. این کار مناطقی از ژنوم که حاوی واریانهای ژن یا ژنهای ایجادکننده استعداد بیماری هستند را شناسایی می کند. واریان معمول موجود در منطقه بعداً به صورت موقت با استفاده از "روش ژن کاندید" شناسایی شد، که در این مطالعه ژنها براساس اینکه ارتباط آنها با بیماری چقدر محکم است و اینکه عملکرد زیستی آنها در بیماری دخیل است انتخاب شوند. علاوه بر بیماریهای چند ژنی، GWASs منحر به شناسایی لوکوس ژنی که صفتهای کمی شایع (مثل قد، اندازه، بدن، رنگ مو و چشم و دانسیته استخوان) در انسانها ایجاد می کنند شده است.

مطالب پیشنهادی جهت مطالعه

- Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al: DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening, N Engl J Med 370:799–808, 2014. [Seminal study that demonstrated potential superiority of maternal "liquid biopsies" paired with next-generation sequencing for prenatal diagnosis of trisomies in the fetus, when compared to conventional prenatal tests.]
- Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ, et al: ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma, Cancer Cell 26(5):682–694, 2014. [An important study demonstrating the potential for targeted therapy in neuroblastomas harboring ALK mutations, using small molecule ALK inhibitors.]
- Cutting GR: Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application, Nat Rev Genet 16:45–56, 2015. [An outstanding review on cystic fibrosis by one of the doyens in the field, with a particular focus on genetic and environmental modifiers of the disease.]
- Eleveld TF, Oldridge DA, Bernard V, et al: Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations, Nat Genet 47:864–871, 2015. [A landmark study demonstrating a high frequency of alterations in the RAS-MAPK pathway in treated neuroblastomas, providing a new opportunity for targeted therapy in this lethal tumor of childhood.]



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

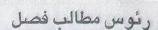
Telegram:@khu_medical

كانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

بیماریهای محیطی و تغذیهای

کانال تلگرام | Telegram : >>> @khu_medical



تأثیر تغییرات آبوهوایی بر سلامت، ۲۲۰ سمیت مواد شیمیایی و عوامل فیزیکی، ۲۲۱ آلودگی محیط زیست، ۲۲۲ آلودگی هوا، ۴۲۲ فلزات و آلوده کنندههای محیطی، ۴۲۵ تماسهای صنعتی و کشاورزی، ۴۲۹ اثرات تنباکو، ۴۲۱

آسیب به دنبال استفاده از داروهای درمانی و سوءاستفاده دارویی، ۶۳۶ آسیب داروهای درمانی: و اکنشهای دارویی ناخواسته، ۴۳۹ آسیب عوامل سمی غیر درمانی (سوء استفاده دارویی)، ۴۴۰ آسیب توسط عوامل فیزیکی، ۶۶۶ ضربه مکانیکی، ۴۴۴ آسیب حرارتی، ۴۴۵ آسیب الکتریکی، ۴۴۷

آسیب ایجادشده توسط پرتو یونیزه کننده، ۴۴۸ بیماری های تغذیهای، ۵۲۲ سوءتغذیه، ۴۵۳ سوءتغذیه حاد شدید (SAM)، ۴۵۴ بی اشتهایی عصبی و پراشتهایی، ۴۵۲ کمبود ویتامینها، ۴۵۷ چاقی، ۴۲۷ رژیم غذایی و بیماری های عمومی، ۴۷۲ رژیم غذایی و سرطان، ۴۷۳

بیماریهای متعددی تحت تأثیر عوامل محیطی ایجاد شده یا از متأثر میگردند. مفهوم محیط گسترده است و فضای خارج خانه، داخل خانه و محیط کاری را که در آنها زندگی میکنیم، خانه در برمیگیرد. در هر یک از این محیطها، هوایی که تنفس میکنیم، غذا و آبی که استفاده میکنیم و تماس مستقیم با عوامل سمی، از مهمترین تعیینکنندههای سلامت جمعیت میشوند، نسبت به عوامل محیط بزرگتر اطراف تأثیر بیشتری بر سلامت افراد دارد. ("محیط شخصی")، و شامل استفاده از تنباکو، سلامت افراد درمانی و غیردرمانی داروها، رژیم عذایی و مواردی شبیه به اینها است. عوامل محیطی شخصی نسبت به عوامل محیطی غیرشخصی به طور کلی اثر بیشتری روی سلامت انسان دارند، ولی خطرات جدید مرتبط با گرمایش زمین (که بعداً توضیح داده میشود) ممکن است این معادله را تغییر دهند.

واژهٔ بیماریهای محیطی به ضایعات و بیماریهایی اشاره دارد که به علت تماس با عوامل شیمیایی فیزیکی محیط اطراف، محیط کار و محیط شخصی شامل بیماریهای با منشأ تغذیهای ایجاد

می شوند. بیماری های محیطی به طرز شگفت آوری شایعاند. سازمان بین المللی کار میزان مرگومیر ناشی از آسیبها و بیماری های مرتبط با کار را حدود ۱/۱ میلیون نفر در سال در جهان گزارش می کند. این میزان بیش از مجموع مرگهای ناشی از تصادفات جاده ای و جنگ است. اغلب این مشکلات ناشی از کار به علت بیماری ایجاد می شوند تا تصادفات. تعیین بار بیماری ایجاد شده توسط تماس با عوامل سمی غیر شغلی در جمعیت عمومی بسیار مشکل است، اغلب به این علت که عوامل ایجاد کننده متنوع بوده و مقدار و مدت تماس را به سختی ایجاد کننده متنوع بوده و مقدار و مدت تماس را به سختی می توان ارزیابی نمود. رقم دقیق این عارضه هر چه که باشد، بیماری محیطی (و نیز تغذیه ای) از علل اصلی ناتوانی و بیماری محیطی (و نیز تغذیه ای) از علل اصلی ناتوانی و درماندگی به ویژه در کشورهای صنعتی هستند و بار سنگین اقتصادی ایجاد می کنند.

بیماریهای محیطی گاهی نتیجهٔ فجایع بزرگ هستند مثلاً استفاده از متیل جیوه در میناماتای ژاپنی در دهه ۱۹۶۰، نشت گاز متیل ایزوسیانات در پوپال هند در سال ۱۹۸۴ و حادثه اتمی

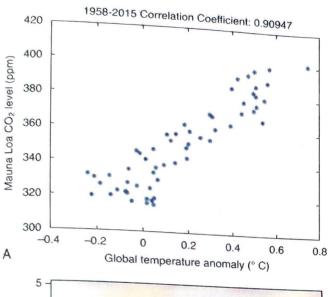
چرنوبیل در ۱۹۸۶ و فروپاشی هستهای فوکوشیما بعد از سونامی در سال ۲۰۱۱، مسمومیت با سرب ناشی از آب آشامیدنی آلوده در سال ۲۰۱۶. خوشبختانه این وقایع نامعمول و ناشایع هستند. موارد شایعتر ولی کمتر فاجعهبار بیماریها و آسیبهایی است که به علت تماس مزمن با سطوح اندک آلوده کنندههای محیطی رخ می دهند. باید توجه داشت که مجموعهای از عوامل مانند تعاملات پیچیده بین آلایندهها با اثرات فزاینده، سن، استعداد ژنتیکی، حساسیتهای مختلف بافتی فرد، منجر به ایجاد تفاوتهای گستردهای در حساسیت فردی می شود. بیماریهای مربوط به سوءتغذیه فراگیرتر است. در سال ۲۰۱۰ تخمین زده شد که در سراسر جهان ۹۲۵ میلیون نفر (۱ از هر ۷ نفر) مبتلا به سوءتغذیه هستند. کودکان بیشتر تحت تأثیر سوءتغذیه قرار می گیرند. علت بیش از نیمی از تحمی مرگومیر کودکی در سراسر جهان، سوءتغذیه است.

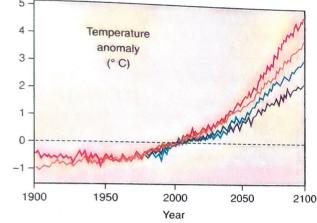
در این فصل، در ابتدا در مورد مشکل نوظهور اثرات سیس سلامتی تغییر آبوهوایی بحث خواهیم کرد. سپس مکانیسمهای مسمومیت مواد شیمیایی و فیزیکی را بر خواهیم شمرد و راجع به اختلالات محیطی خاص شامل مواردی که منشأ تغذیهای دارند توضیح خواهیم داد.

تأثیر تغییرات آب و هوایی بر سلامت

اندازه گیریهای دمایی نشان می دهد که زمین از اوایل قرن بیستم و به خصوص اواسط ۱۹۶۰ گرم شده است. شکستن رکورد دمای جهان شایع شده است و در سالهای ۲۰۱۵، ۲۰۰۰، ۲۰۱۴ و ۲۰۱۵ به ترتیب رکوردهای دمای بالا ثبت شدهاند. لازم به توجه است که از سال ۱۸۸۰ به بعد، ۱۵ سال از ۴۸ گرم ترین سالها در قرن ۲۱ رخ داده است. در سال ۲۰۱۵ دمای خشکیهای جهان، 9 -/ گرم تر از میانگین قرن بیستم بوده است. متوسط دمای اقیانوسهای جهان نیز در سال ۲۰۱۵ رکورد جدیدی را ثبت کرده است و 9 -/۷۴۰ گرم تر از میانگین قرن بیستم بوده است. همزمان با این نوشته، ۲۰۱۶ در حال رسیدن یا پیشی گرفتن از رکوردهای ثبت شده در سال ۲۰۱۵ رسیدن یا پیشی گرفتن از رکوردهای ثبت شده در سال ۲۰۱۵ است!

افزایش دمای اتمسفر و اقیانوس منجر به اثرات متعددی شده است که عبارتاند از: تغییرات شیوع طوفان، قحطی، و سیل؛ از دست رفتن یخهای گرینلند، قطب جنوب، و اغلب سایر نواحی پوشیده از یخ کرهٔ زمین در مقیاس بزرگ؛ نازک شدن و ناپدید شدن لایهٔ یخ اقیانوس قطب شمال. ذوب شدن یخهای روی خشکی و افزایش دمای اقیانوسها از سال ۱۹۹۳ منجر به افزایش ۸۰ میلی متری میانگین سطح دریا در جهان شده است و





شکل 1-A تغییر آب و هوایی، گذشته و آینده. (A) ارتباط سطوح CO_2 اندازه گیری شده در آزمایشگاه ماونالوا در هاوایی با روند جهانی دما در ۵۰ سال گذشته، "دمای جهانی" در هر سال در مرکز هدلی (انگلستان) از اندازه گیری هایی در بالغ بر T^{**} ایستگاه آب و هوا سراسر جهان برداشته شده است. (B) دماهای پیشرینی شده در حین قرن T^{**} افزایش یافته اند. مدل های رایانه ای متفاوت، افزایش T^{**} را تا سال T^{**} بیشرینی کرده اند.

В

امروزه سطح دریا با سرعت متوسط جهانی $7/4 \pm 0.00$ در سال در حال افزایش است.

هر چند سیاستمداران واضحاً اقرار نمیکنند، در بین دانشمندان باوری عمومی مبنی بر این مسئله وجوددارد که تغییرات آب و هوایی حداقل تا حدودی به وسیله انسانها ایجاد شده است. مقصر، افزایش سطح گازهای گلخانهای به خصوص دی اکسید کربن (CO₂) آزاد شده از سوختن سوختهای فسیلی (شکل ۱۸–۱۸)، ازن (یک آلاینده مهم هوا که در ادامه توضیح داده می شود) و متان است. این گازها به همراه بخار آب با جذب انرژی تابش شده از سطح زمین که می توانست در فضا از بین برود، "اثر گلخانهای" را ایجاد می کنند. سطح سالانه میانگین برود، "اثر گلخانهای" را ایجاد می کنند. سطح سالانه میانگین

- کلیه بیماریهای قلبی عروقی، مغزی عروقی و تنفسی با موجهای گرمایی و آلودگی هوا شدت پیدا میکنند.
- گاسترو آنتریت، وبا و دیگربیماریهای منتقله با آب یا غذا به علت آلودگی پیامد سیل، اختلال در منابع آب پاکیزه و دفع فاضلاب، بارانهای شدید و دیگر فجایع محیطی ایجاد میشوند.
- بیماریهای عفونی ایجاد شده توسط ناقل مثل مالاریا و تب دانگ به دنبال تغییر در تعداد ناقین و انتشار جغرافیایی آنها که وابسته به افزایش دما، شکست در برداشت محصول و تغییرات شدیدتر آبوهوایی (مثل حوادث شایع تر و شدیدتر El Niño) است، اتفاق می افتند.
- سوءتغذیه به علت تغییرات منطقهای آب و هوا که در تولید محصولات کشاورزی ایجاد اختلال میکند به وجود میآید. انتظار میرود این تغییرات بیشترین شدت را در مناطق استوایی که میانگین هوا نزدیک یا بالاتر از سطوح قابل تحمل محصولات است، داشته باشد. تخمین زده میشود که احتمالاً تا سال ۲۰۸۰ به دنبال تغییرات آب و هوایی، تولید کشاورزی در بعضی کشورهای درحال توسعه تولید کشاورزی در بعضی کشورهای درحال توسعه

علاوه بر این اثرات ویژه بیماریهای خاص، تخمین زده می شود که آب شدن یخهای قطبی به خصوص در گرینلند و دیگر قسمتهای نیمکره شمالی به همراه گسترش دمایی اقیانوسهای در حال گرم شدن، سطوح دریاها را تا سال ۲۱۰۰، تا ۶ فوت بالاتر می برد. حدود ۱۰٪ جمعیت جهان _ تقریباً ۶۰۰ میلیون نفر _ در مناطق پایین دستی که در خطر سیل است

زندگی میکنند، حتی اگر افزایش سطوح اقیانوسها در کمترین حد مقادیر تخمین زده شده باشد. به عنوان مثال، بالا رفتن سطح دریا به میزان ۱/۵ فوت، ۷۰٪ زمینهای جزیرهٔ مالدیو را تا سال ۲۱۰۰ و بالا رفتن آب به اندازهٔ ۳ فوت، ۱۰۰٪ این جزیره را تا سال ۲۰۸۵ زیر آب فرو خواهد برد. جابهجایی مردم به این علت، زندگی و تجارت را مختل کرده، شرایط را برای آشوب سیاسی، جنگ و فقر که "حاملان" سوءتغذیه، بیماری و مرگ هستند آماده میکند. شناخت سراسری اثرات فاجعهبار تغییر آب و هوا در سال ۲۰۱۵ منجر به تشکیل جلسهای تاریخی متشکل از ۱۹۶۶ کشور در پاریس فرانسه شد کشورهای شرکتکننده با هدف زیر موافقت کردند:

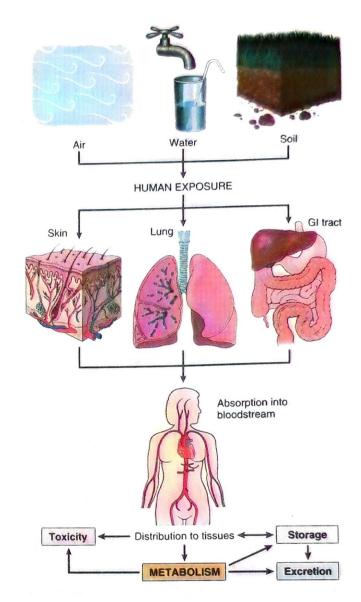
«حفظ افزایش متوسط دمای جهانی کمتر از ۲°۲ بالاتر از سطوح قبل از صنعتی شدن و تلاش برای محدود کردن افزایش دما ۲۵°۵ بالاتر از سطوح قبل از صنعتی شدن، با شناخت بر این که این تلاش منجر به کاهش خطرات و اثرات تغییر آب و هوایی خواهد شد».

سمیت مواد شیمیایی و عوامل فیزیکی

سم شناسی علم سموم است و به مطالعهٔ انتشار، اثرات و مکانیسم عمل عوامل سمی می پردازد. این علم همچنین مطالعه بر تأثیر عوامل فیزیکی از جمله پرتوتابی و حرارت را نیز دربرمی گیرد. هر سال حدود ۴ میلیارد پوند مواد شیمیایی سمی، شامل ۷۲ میلیون پوند از کارسینوژنهای شناخته شده در ایالات متحده تولید می شود. به هر حال، در کل، مقدار کمی در مورد اثرات بالقوه مواد شیمیایی بر سلامتی می دانیم. از میان حدود ۱۰۰٬۰۰۰ ماده شیمیایی استفاده شده در ایالات متحده، کمتر از ۱٪ به طور آزمایش گاهی برای اثرات سلامتی آزمایش شده اند.

اکنون به ذکر چند اصل در مورد سمشناسی مواد شیمیایی برونزا و داروها میپردازیم.

- تعریف سم، تعریف دقیقی نمیباشد. این مفهوم اساساً مفهومی کمّی است و به مقد ۱ ربستگی مستقیمی دارد. نقل قول ارسطو در قرن ۱۶ که "همه مواد سمی هستند و مقدار استفاده است که سم بودن یا درمان بودن را تعیین میکند" امروزه، با افزایش داروهای درمانی که اثرات مضر بالقوه دارند، حتی معتبرتر نیز به نظر میرسد.
- مواد شیمیایی برونزا در محیط غالباً گزنوبیوتیک نامیده شده و از طریق استنشاق، هضم و تماس پوستی جذب بدن میشوند (شکل ۲–۸).



شکل ۲-۸ تماس انسان با آلوده کنندهها. آلوده کنندههای هوا، آب و خاک از طریق ریه، دستگاه گوارش و پوست جذب می شوند. در بدن این مواد یا در محل ورود اثرات خود را آغاز میکنند و یا شایع تر از آن از راه خون به اعضای گوناگون رفته و ذخیره یا متابولیزه می شوند. متابوليسم گزنوبيوتيكها سبب تشكيل تركيبات محلول در آب ميشود که یا دفع می شوند و یا با فعال شدن متابولیتی سمی تشکیل می دهند.

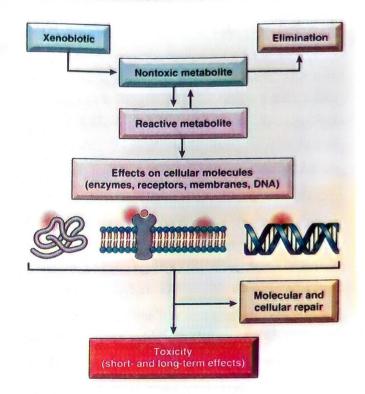
- مواد شیمیایی از طریق ادرار یا مدفوع دفع شده و یا در استخوان، چربی، مغز یا سایر بافتها تجمع می یابند.
- مواد شیمیایی می توانند در محل ورود، یا پس از انتقال به سایر بافتها شروع به اثر نمایند. برخی عوامل هنگام ورود به بدن اثری ندارند. اما اکثر حلالها و داروها پس از متابولیزه شدن، محصولات محلول در أب تشكيل مي دهند (سمزدايي شدن) یا بهمنظور تشکیل متابولیتهای سمی فعال می گردند. • اغلب محلولها و داروها چربی دوست هستند که این امر به

- انتقال أنها در خون توسط ليپوپروتئينها و نفوذ از طريق اجزای چربی غشاهای سلولی کمک میکند.
- واکنشهایی که گزنوبیوتیکها را به فرآوردههای غیرسمی متابولیزه میکنند و یا آنها را فعال کرده و ترکیبات سمی می سازند (شکل ۳-۸ و شکل ۲-۸ را نیز ببینید) در دو مرحله رخ میدهند. در واکنشهای مرحله I، مواد شیمیایی تحت هیدرولیز، اکسیداسیون یا احیا قرار میگیرند. محصولات واکنشهای مرحله I، در مرحله II به ترکیبات محلول در آب از طریق گلوکورونیداسیون، سولفاسیون، متیلاسیون و ترکیب با گلوتاتیون (GSH) تبدیل می شوند. ترکیبات محلول در آب به آسانی ترشح میگردند.
- مهم ترین دستگاه آنزیمی سلولی در واکنشهای مرحله I، دستگاه سیتوکروم P-450 است که عـمدتاً در شـبکه اندوپلاسمی (ER) کبد وجود دارد اما در پوست، ریهها و مخاط دستگاه گوارشی (GI) و عملاً در هر اندامی موجود است. ایـن دسـتگاه واکنشهایی را کـه گـزنوبیوتیکـها را سمزدایی یا آنها را به ترکیبات فعال ایجادکننده آسیب سلولی تبدیل می کنند، کاتالیز می کند. هر دو نوع واکنش می توانند به عنوان محصولات فرعی، گونههای واکنشی اکسیژن (ROS) را نیز تولید کنند. این ماده همان طور که در فصل ۲ گفته شده، سبب آسیب سلولی می گردد، مثال های فعال ساختن متابولیکی مواد شیمیایی از طریق دستگاه P-450، تبدیل تتراکلریدکربن به رادیکال ازاد سمی تریکلر و متیل و تولید متابولیت متصل شونده به DNA از بنز و [a] پیرن (Bap) (که کارسینوژن موجود در دود سیگار راست) می باشد. همچنین دستگاه سیتوکروم P-450 در متابولیسم تعداد زیادی از داروهای معمول از جمله استامینوفن، باربیتوراتها و ضدتشنجها و متابولیسم الکل دخیل است (بعداً در این فصل به أن اشاره خواهد شد).
- تنوع زیادی در فعال شدن آنزیمهای P-450 در بین افراد وجود دارد. این تنوع می تواند در نتیجهٔ پلی مورفیسم در ژنهای کدکننده آنزیمها و تعامل داروهای متابولیزه شده از این طریق باشد. فعالیت این انزیمها توسط بیغذایی یا گرسنگی تعدیل و با مصرف الکل و سیگارکشیدن افزایش می یابد.

آلودگی محیط زیست

آلودگی هوا

هوای زندگی بخشی که تنفس می کنیم اغلب مملو از بسیاری از عوامل بالقوه ایجادکننده بیماری است. میکروارگانیسمهای منتقله از راه هوا از مدتها پیش از علل عمده موربیدیته و مرگ



شعکل ۸-۳ متابولیسم گزنوبیوتیکها. گزنوبیوتیکها می توانند به متابولیتهای غیرسمی تبدل شده و از بدن دفع شوند (سمزدایی). با این حال، متابولیسم آنها نیز می تواند سبب فعال شدن مواد شیمیایی شود که به نوبه خود به تشکیل متابولیتهای واکنش دهنده سمی برای سلول منجر می گردد. اگر ترمیم مؤثر نباشد اثرات کوتاه و بلندمدت گزنوبیوتیک ظاهر خواهند شد.

بودهاند. گسترده تر، مواد شیمیایی و آلایندههای به خصوصی هستند که هم در کشورهای "توسعه یافته" و هم در کشورهای "کمتر توسعه یافته" یافت می شوند. خطرات به خصوصی در هوای داخل محیطهای سربسته و هم در هوای خارج شناخته شدهاند.

آلورگی هوای آزار

هوای محیط در جوامع صنعتی با ترکیب ناخوشایندی از ذرات و گازهای آلاینده آمیخته شده است، و این آلودگی در شهرها و در مجاورت صنایع سنگین، شدیدتر از نواحی توسعه نیافتهای است که افراد کمی در آنها زندگی میکنند و طبیعت تقریباً دست خورده باقی مانده است. در ایالات متحده، مؤسسه حفاظت محیطی (EPA) برای شش آلاینده مقادیر حداکثر مجازی را وضع کرده و بر آنها نظارت میکند. این شش آلاینده عبارتند از: دی اکسید سولفور، مونوکسید کربن، ازن، دی اکسید نیتروژن، سرب و مواد خاص، این عوامل در مجموع دست به دست یکدیگر داده و حالت شناخته شده ای موسوم به مهدود را

ایجاد می کنند که گاهی اوقات شهرهای بزرگی نظیر قاهره، لوس آنجلس، هوستون، مکزیکوسیتی و سائوپالو را دچار خفقان می کند. ممکن است به نظر برسد که آلودگی هوا یک پدیده نو می باشد، اما چنین نیست؛ سنکا در سال ۶۱ میلادی نوشته «به محض ترک غبار، دود و هوای سنگین رُم حال وی نیز تغییر کرد». اولین قانون کنترل محیطی در سال ۱۳۰۶ توسط ادوارد اول وضع شد و علی رغم سادگی قاطعانه نیز بود. «هر کس به علت سوزاندن زغال سنگ گناهکار شناخته شود، سرش را از حست خواهد داد.» آنچه در دنیای مدرن تغییر کرده است، طبیعت و منشأ آلوده کنندههای هوا و انواع قانونهای وضع شده برای کنترل گسترش آنها است. می توان این گونه استدلال کرد غرقی سرش را از دست داده است تا خود را در آلودگی غرق کند!

اگرچه آلوده کنندههای هوا ریهها را بیش از هر عضو دیگری درگیر می کند اما آلودگی هوا می تواند بسیاری از دستگاههای عضوی را تحت تأثیر قرار دهد (برای مثال به مبحث سمیت سرب و مونوکسید کربن که در ادامه خواهد آمد مراجعه کنید). بجز چند نظریه در مورد سیگار کشیدن، آلوده کنندههای هوا که سبب بیماریهای ریه می شوند، در فصل ۱۳ مورد بحث قرار گرفتهاند. در اینجا به ذکر نظرات موجود در مورد تأثیرات عمده ازن، دی اکسید سولفور، غبارها و مونوکسید کربن می پردازیم (جدول ۱-۸).

ازن از مهمترین آلوده کنندههای هواست که سطوح آن در بسیاری از شهرها از حد مجاز EPA فراتر است. این گاز حاصل واکنشهای بین اکسید نیتروژن آزاد شده از اگزوز ماشین با نور خورشید است. ازن با اکسیدها و برخی مواد خاص مهدود را تشکیل می دهد (مخلوط دود و غبار). سمیت مهدود به علت شرکت آن در واکنشهای شیمیایی است که رادیکالهای آزاد صدمهزننده به سلولهای اپی تلیال راههای تنفسی و سلولهای حبابچهای نوع I ایجاد می کنند. سطوح اندک ازن توسط افراد طبیعی قابل تحمل است اما در صورت ترکیب با غبار به اختلال عملکرد ریه به ویژه در بیماران مبتلا به آسم یا آمفیزم می گردد. متأسفانه، آلوده کنندهها به ندرت به تنهایی اثر می کنند ولی متأسفانه، آلوده کنندهها به ندرت به تنهایی اثر می کنند ولی مترکیب آن ها بسیار خطرناک است.

دی اکسید گوگرد، غبار، ذرات معلق اسیدی توسط سوختهای گیاهی زغال سنگ و نفت و فرآیندهای صنعتی که از این سوختها استفاده می کنند، حاصل می شود. غبار مهم ترین جهزه آسیبرسان این ترکیبات است. ذرات کوچکتر از ۱۰ میکرومتر بسیار خطرناکند، چرا که وقتی استنشاق می شوند کل

¹⁻ smog (from smoke and fog)

جدول ۱-۸ اثرات آلاینده های هوای آزاد بر سلامتی

زاد بر سلامتی	اثرات الايندههاي هواي آ	جدول ۱-۸
اثرات	جمعیت در معرض خطر	آلاينده
کاهش عملکرد ریه	بالغین سالم و کودکان	ازن
افــزایش واکـنشپذیری		
مجاری هوایی		
التهاب ريه		
كاهش ظرفيت فعاليتي	وزرشکـــاران، کــارگران	
	فضای آزاد	
افــــزایش بســتری در	بیماران آسمی	
بيمارستان		
افــزایش واکـنشپذیری	بالغين سالم	دى اكســيد
مجاری هوایی		نيتروژن
كاهش عملكرد ريه	بيماران أسمى	
افزایش عفونتهای تنفسی	کودکان	
افزایش علام تنفسی	بالغين سالم	
		گوگرد
افزایش مرگومیر	بیماران مبتلا به بیماری	
	مزمن ریوی	
افزایش دفعات بستری در	بيماران أسمى	
بيمارستان		
کاهش عملکرد ریه		
تغییر پاکسازی مخاطی ـ	بالغين سالم	ذرات معلق
مژکی		اسیدی
افزایش عفونتهای تنفسی	کودکان	
كاهش عملكرد ريه	بيماران أسمى	
افـــزایش بســتری در		
بيمارستان	4.5.4.5.4.5.4.5.4.5.4.5.4.5.4.5.4.5.4.5	
افزایش عفونتهای تنفسی	کودکان	غبارها
کاهش عملکرد ریه		
افزایش مرگومیر	بیماران دچار بیماری	
	مزمن ریه یا قلب	
افزایش حملات	بیماران اَسمی	4 144

راه هوایی را طی کرده و به آلوئولها میرسند. در آلوئولها توسط ماکروفاژها و نوتروفیلهای فاگوسیته شده و باعث آزاد شدن واسطهها (احتمالاً از طریق فعال کردن اینفلامازومها، فصل ۲) و پاسخ التهابی میشوند. در عوض ذرات بزرگتر یا از بینی خارج میشوند و یا در نردبان مخاطی ـ مژکی آن به دام میافتند و در نتیجه کم خطرتر هستند.

مونو اکسید کربن (CO) گازی غیرمحرک، بیرنگ، بیمزه و بیبو است. این ماده به دنبال اکسیداسیون ناکامل مواد کربن دار

توليد مي شود. منشأ اين ماده موتور اتومبيلها، صنايع استفاده کننده از سوختهای فسیلی، خانههایی که از نفت (نه گاز طبیعی) برای گرما استفاده میکنند و دود سیگار است. سطح اندک این ماده در هوای محیطی یافت شده و با عملکرد مختل تنفسی در ارتباط است، اما این گاز به خودی خود تهدیدکننده حیات نمی باشد. با این حال، افرادی که در محیطهای بسته در معرض غبار قرار دارند (نظیر کارگران تونلها و گاراژهای زیرزمینی) ممکن است دچار مسمومیت مزمن شوند. اگر چه از CO به عنوان یک آلوده کننده محیطی یاد می شود، اما علت مهم مرگهای اتفاقی و یا خودکشی نیز میباشد. در یک گاراژ کوچک و سربسته، CO خروجی اگزوز یک ماشین در مدت ۵ دقیقه سبب ایجاد کوما می گردد. CO یک گاز خفه کننده سیستمیک است که با اتصال به هموگلوبین و جلوگیری از انتقال اکسیژن باعث مرگ می شود. تمایل ^۲ هـموگلوبین بـه CO، ۲۰۰ بـرابـر اکسیژن است. ترکیب ایجاد شده که کربوکسی هموگلوبین نامیده مى شود، قادر به حمل اكسيژن نيست. هيپوكسى باعث سركوب دستگاه عصبی مرکزی (CNS) می شود که به علت آن قربانی از مخمصهای که در آن گرفتار شده آگاه نمی شود و نمی تواند به خود کمک کند. هیپوکسی سیستمیک در اشباع ۳۰–۲۰٪ هموگلوبین با CO و کاهش هوشیاری و مرگ در ۷۰–۶۰٪ اشباع اتفاق مى افتد.

ريختشناسي

مسمومیت مزمن با CO به این علت رخ می دهد که کربوکسی هموگلوبین در صورت تشکیل بسیار پایدار است و تصاس با سطوح اندک CO سبب تجمع مقادیرها تهدیدکننده حیات در خون می شود. هیپوکسی که به تدریج ایجاد می شود به تغییرات ایسکمیک در CNS منجر می گردد که به ویژه در عقدههای قاعدهای و هستهٔ عدسی جلب توجه می کند. با توقف تماس با CO معمولاً بهبود رخ می دهد، اما غالباً عوارض عصبی دایمی برجای می مانند. تشخیص مسمومیت با CO به تشخیص سطوح قابل توجه کربوکسی هموگلوبین در خون بستگی دارد.

مسمومیت حاد توسط CO عموماً در نتیجهٔ تماس تصادفی یا خودکشی ایجاد میشود. در افراد روشن پوست، مسمومیت حاد با تغییررنگ آلبالویی قرمز پوست و غشاهای مخاطی مشخص میگردد. علت این تغییر رنگ کربوکسی هموگلوبین است. اگر مرگ به سرعت رخ دهد، تغییرات

ریختشناسی وجود نخواهند داشت. اگر بیمار مدت بیشتری زنده بیماند، مغز مختصری متورم شده و خونریزیهای نقطهای و تغییرات عصبی به علت هیپوکسی رخ خواهند داد. تغییرات ریختشناسی اختصاصی نیستند و به علت هیپوکسی عمومی ایجاد میشوند. در قربانیانی که از مسمومیت با CO جان سالم به در میبرند، بهبودی کامل امکان پذیر است؛ با این حال گاهی نقصان حافظه، بینایی، شنوایی و گویایی باقی میمانند.

آلورگی هوا در مکانهای بسته

همانگونه که ما به تدریج و به شکل فزایندهای خود را در خانههایمان "محبوس" و از محیط طبیعی جدا میکنیم، خطر آلودگی هوای داخل خانههایمان نیز افزایش پیدا میکند. شایع ترین آلاینده ها در این مورد دود سیگار است (که بعداً شرح داده می شود)، ولی آلوده کننده های دیگری نیز وجود دارند. برخی، مثل منواکسید کربن و دی اکسید نیتروژن، مختصراً به عنوان آلاینده های هوای آزاد مورد اشاره قرار گرفتند؛ آزبست خطر عمده ای است و جداگانه شرح داده می شود (فصل ۱۳). در اینجا فقط توضیحات اندکی درباره برخی از سایر این عوامل ارائه می شود.

دود حاصل از سوختن مواد آلی، حاوی انواع مختلفی از اکسیدهای نیتروژن و ذرات کربن است، یک ماده تحریک کننده می باشد که احتمال ابتلا به عفونتهای ریوی را افزایش می دهد و ممکن است حاوی هیدروکربنهای چندحلقهای سرطان زا باشد. تخمین زده می شود که یک سوم مردم (عمدتاً در نواحی در حال پیشرفت)، برای پختوپز، گرمایش، و نور مواد حاوی کربن مانند چوب، کود، یا ذغال را در خانه هایشان می سوزانند.

رادون، یک گاز رادیواکتیو مشتق از اورانیوم است که به فراوانی در خاک و خانهها وجود دارد: اگرچه تماس با رادون به ویژه در معده کاران اورانیوم (به خصوص آنهایی که سیگار میکشند) میتواند ایجاد سرطان ریه کند، به نظر نمیرسد که تماس مزمن با مقدار کم در منزل، ریسک سرطان ریه را (حداقل برای کسانی که سیگار نمیکشند) افزایش دهد.

آنروسلهای زیستی شامل عوامل میکروبی بیماریزا نظیر عامل بیماری اثریونر، پنومونی ویروسی و سرماخوردگی، و نیز الرژنهایی ناشی از پوسته حیوانات خانگی، غبار مایتها و قارچها که رینیت، تحریک چشم، و حتی آسم ایجاد میکنند، هستند.

خلاصه

بیماریها و آلودگی محیطی

- بیماریهای محیطی به علت تماس با عوامل شیمیایی یا فیزیکی محیط اطراف، کار و محیط شخصی ایجاد می شوند.
- مواد شیمیایی برونزاد از جمله گزنوبیوتیکها به دنبال استنشاق، هضم و تماس پوستی جذب شده و میتوانند حذف شده و یا در چربی با استخوان، مغز و سایر بافتها تجمع یابند.
- گزنوبیوتیکها یا به محصولات غیرسمی تبدیل می شود و یا فعال شده ترکیبات سمی تولید می کند. این فرآیند دو مرحلهای توسط دستگاه سیتوکروم P-450 انجام می شود.
- شایعترین آلایندههای هوا ازن (که در ترکیب با اکسیدها و ذرات جامد مهدود را تشکیل میدهد)، دی اکسید سولفور، غبارهای اسیدی و ذراتی با قطر کمتر از ۱۰٬۷۳۳ هستند.
- مونوکسید کربن یک آلوده کننده محیطی و علت مهم مرگ ناشی از تصادفات و خودکشی است. CO به هموگلوبین متصل شده و سبب خفگی سیستمیک مرتبط با سرکوب CNS می شود.

فلزات و آلودهکنندههای محیطی

سرب، جیوه، اَرسنیک و کادمیوم فلزات سنگینی هستند که اثرات مضری بر سلامت انسانها دارند و در اینجا در مورد اَنها بحث میشود.

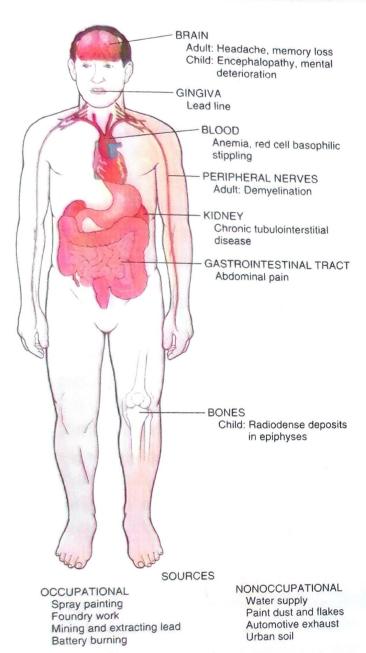
سرب

سرب، فلزی با جذب بالاست که به گروههای سولفیدریل موجود در پروتئینها منتقل شده و با متابوسیم کلسیم تداخل میکند که منجر به سمیت خونی، اسکلتی، نورولوژیک، GI، و کلیوی میشود. تماس با سرب از طریق هوا و غذای آلوده ایجاد میشود. در قرن بیستم منبع اصلی سرب محیطی رنگهای سربدار خانهها و گازوئیل بود. علیرغم اینکه مصرف رنگهای سربدار و گازهای سرب کاهش چشمگیری یافته است. بسیاری از منابع سرب در محیط مثل معادن، ریخته گریها، باتریها و رنگهای افشانهای باقی ماندهاند، که همگی خطرهای شغلی ایجاد میکنند. با این حال رنگهای بوسته شده سرب در خانههای قدیمی و آلودگی

خاک، سلامت جوان ترها را تهدید می کند. سطوح خونی سرب در کودکانی که در خانههای قدیمی دارای رنگ بریایهٔ سرب یا گردوغبار آلوده به سرب زندگی می کنند، اغلب بیش از ۵μg/dL است. CDL پیشنهاد می کند که در این سطح بابستی اقدامات لازم برای کاهش مواجهه صورت گیرد. مورد قابل توجهی از آلودگی آب آشامیدنی با سرب در شهر فلینت، میشیگان ایالات متحده در سال ۲۰۱۶-۲۰۱۴ رخ داد. این واقعه که به "بحران أب فلينت" موسوم است هنگامي رخ داده كه منبع أب شهر از دریاچه Huron به رود فلینت تغییر داده شد. از آنحا که آب رودخانهٔ فلینت غلظت کلر بالاتری نسبت به آب دریاچه داشت، سرب موجود در لولههای سربی قدیمی را در خود حل کرد. این موضوع منجر به افزایش سطوح سرب در آب شیر بالاتر از حدود قابل قبول ۱۵ppb در حدود ۲۵٪ خانهها شد و در بعضی موارد به ۱۳۲۰۰ppb رسید. در نتیجه سطوح بالای سرب خونی در ۶۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ نفر از افراد مقیم مشاهده شد، سرب بلع شده برای کودکان بسیار مضر است چرا که کودکان بیش از ۵۰٪ سرب غذا را جذب می کنند در حالی که بزرگسالان حدود ۱۵٪ آن را جذب می کنند. نفوذپذیری بالای سد خونی مغزی در کودکان منجر به آسیبپذیری بالای مغز کودکان میشود. تظاهرات بالینی اصلی مسمومیت با سرب در شکل ۴-۸ نشان داده شده است. درصد بیشتر سرب جذب شده (۸۵-۸۸٪) توسط

درصد بیشتر سرب جذب شده (۸۵–۸۸٪) توسط استخوانها و دندانهای در حال رشد ذخیره می شود. سرب در اتصال به فسفاتها با کلسیم رقابت می کند و نیمه عمر آن ۲۰ تا ۳۰ سال است. حدود ۱۰–۵٪ سرب جذب شده در خون باقی می ماند و بقیه در بافتهای نرم منتشر می گردد. سرب مازاد سبب اختلالات عصبی در بالغین و کودکان می شود؛ نوروپاتی محیطی در بالغین شایع است، در حالی که اثرات مرکزی در کودکان غالب تر می باشد. اثرات تماس مزمن با سرب در کودکان شامل که ش طرفیت ذهنی که خود را با ۱۹ کم نشان می دهد و مشکلات موتاری از جمله بیش فعالی و مهارتهای سازماندهی شدهٔ اندک رفتاری از جمله بیش فعالی و مهارتهای سازماندهی شدهٔ اندک است. نوروپاتی های محیطی القا شده توسط سرب در بالغین عموماً با کاهش تماس با سرب برگشت پذیر است، اما هم اختلالات محیطی و هم مرکزی دستگاه عصبی در کودکان عموماً برگشت ناپذیر است. سایر اثرات مواجه با سرب شامل عموماً برگشت ناپذیر است. سایر اثرات مواجه با سرب شامل عموماً برگشت ناپذیر است. سایر اثرات مواجه با سرب شامل

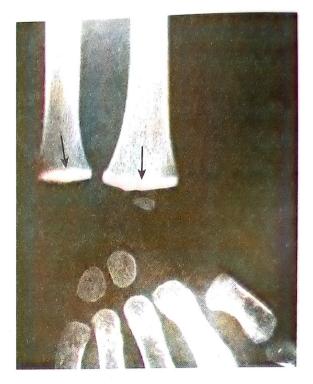
سرب مازاد با تغییر شکل طبیعی غضروفهای کلسیفیه شده و ترابکولهای اولیه استخوان در اپیفیز کودکان تداخل نموده و سبب افزایش تراکم استخوان می گردد که به صورت «خطوط سرب» جاذب اشعه در عکس استخوان دیده می شوند (شکل هرب). خطوط سرب در لثهها به صورت افزایش پیگمانتاسیون



شکل ۴-۸ ویژگی های پاتولوژیک مسمومیت با سرب.

بافت لثه مجاور دندانها خود را نشان می دهند. سرب با افزایش تولید غضروف و تأخیر در مینرالیزه شدن غضروفها روند ترمیم دا مهار می کند. سرب از کلیهها ترشح می شود و تماس حاد با سرب به لولههای نزدیک آسیب می رساند.

سرب تمایل بالایی برای اتصال به گروههای سولفیدریل دارد و با آنزیمهای دخیل در ساخت هم (آمینولووینیت اسید دهیدراتاز و دلتافروشلاتاز) تداخل میکند. ورود به آهن به هم مختل شده و سبب کمخونی میگردد. سرب همچنین فعالیت آدنوزین تری فسفاتاز وابسته به سدیم و پتاسیم در غشاهای سلولی را مهار نموده و سبب افزایش شکنندگی سلولهای قرمز



شمکل $A-\Delta$ مسمومیت با سرب. اختلال قالبگیری مجدد غضروف کلسیفیه در اپی فیزهای (پیکانها) مچ دست باعث افزایش چشمگیر تراکم رایوگرافیک آنها به طوری که کدورت رادیوگرافیک آنها به اندازه استخوان قشری است.

خون و در نتیجه همولیز می شود. تشخیص مسمومیت با سرب نیازمند آگاهی دائمی به آن است. شک به این عارضه با تغییرات عصبی در کودکان یا کمخونی با علت نامشخص و رنگ پذیری بازوفیلیک در گلبولهای قرمز ایجاد می شود. سطوح بالای سرب و پروتوپورفیرین گلبولهای قرمز ($\Delta \sim \mu g/dL$) یا سطح روی - پروتوپورفیزین برای تشخیص قطعی الزامی است. در موارد خفیف تر تماس با سرب، کم شایع ترین عارضه ایجاد شده می باشد.

ريختشناسي

اهداف آناتومیک اصلی سمیت سرب عبارتند از خون، مغز استخوان، دستگاه عصبی، مجرای گوارشی، و کلیهها (شکل ۸-۴).

تغییرات خونی یکی از اولیان علائم تجمع سارب و مشخصه بیماری هستند و شامل کمخونی میکروسیتیک و هسیوکرومیک همراه با رنگ پذیری بازوفیلی نقطهای و مشخص در گلبولهای قرمز میباشند. ایان تغییرات در خون، ناشی از جلوگیری از ساخت هم در پیش سازهای

گلبول قرمز مغز استخوان است. نتیجه دیگر این توقف تشکیل روی ـ پروتوپورفیرین به جای هم است. بنابراین مقادیر افزایشیافته روی ـ پروتوپورفیرین یا محصولات آن و پروتوپورفیرین آزاد گلبول قرمز نشاندهنده مسمومیت با

آسیب مغزی احتمال دارد که در کودکان رخ دهد. تغییرات آناتومیکی که اساس نقائص کارکردی ظریفتر را تغییرات آناتومیکی که اساس نقائص کارکردی ظریفتر را تشکیل میدهند چندان مشخص نشدهاند، اما این نگرانی وجود دارد که برخی از این نقائص ممکن است دائمی باشند. در انتهای وخیمتر این طیف، خیز چشمگیر مغزی، و نکروز نورونهای قشری به همراه تکثیر آستروسیتی منتشر، وجود دارند. در بزرگسالان، دستگاه عصبی مرکزی در موارد دارند. در بزرگسالان، دستگاه عصبی مرکزی در موارد میلینه کننده محیطی پدیدار میشود، که نوعاً عصب دهی حرکتی ماهیچههایی را که بیش از همه به کار گرفته میشوند درگیر میکند. بدین ترتیب، ماهیچههای اکستانسور مچ دست و انگشتان دست اغلب نخستین ماهیچههای هستند که مبتلا میشوند، و به دنبال آن فلج ماهیچههای پرونئال رخ میدهد (افتادگی مچ دست و مچ پا).

مجرای گوارشی نیز یک منبع عمده تظاهرات بالینی است. فولنج ۲ سربی، با درد شکمی فوقالعاده شدید که در جای خاصی از شکم نمیباشد، مشخص میشود.

کلیهها ممکن است دچار آسیب توبولی پروگزیمال همراه با ایجاد انکلوزیونهای داخل هستهای سرب شوند. آسیب مزمن کلیوی در نهایت منجر به فیبروز بینابینی و احتمالاً نارسایی کلیوی و یافتههایی به نفع نقرس (نقرس عبوس) خواهد شد. سایر یافتهها در شکل ۴-۸ نشان داده شدهاند.

مِيوه

جیوه، همانند سرب به گروه سولفیدریل پروتئینهای خاصی با تمایل بالا متصل شده و منجر به آسیب CNS اعضای متعدد دیگری مانند دستگاه گوارش و کلیهها میشود. مورد استفاده بسیاری برای جیوه در طول تاریخ وجود داشته است که عبارتند از رنگدانهای برای نقاشی در غارها، لوازم آرایش، درمان سیفیلیس

²⁻ colic

I - demyclination

³⁻ saturnine gout

و جزیی از داروهای مدر. مسمومیت به دنبال استنشاق بخارهای جیوه از مدتها قبل شناخته شده است و با لرزش، التهاب لثهها و رفتار عجیب خود را نشان میدهد، مثل "کلاهساز دیوانه" در کتاب آلیس در سرزمین عجایب لوئیس کارول (جیوه سابقاً در ساخت کلاه استفاده میشد).

امروزه، منبع اصلی تماس با جیوه، ماهیهای آلوده و آمالگام دندان است که بخار جیوه متصاعد میسازند. در برخی از مناطق جهان، جیوه مورد استفاده در معادن، رودخانهها و دریاچهها را آلوده کرده است. جیوه غیر آلی آزاد شده از لایههای زمین با آلودگیهای محیطی توسط باکتریها به ترکیبات آلی از جمله متیل جیوه تبدیل می شود. متیل جیوه وارد زنجیرهٔ غذایی شده و در برخی از انواع ماهیهای آلوده مثل شمشیرماهی، کوسه و ماهی آبی رنگ، سطح جیوه چندین میلیون برابر آب اطراف آنها است. مصرف ماهیهای آلوده به دنبال آزادشدن متیل جیوه در بندر میناماتا و رود آژانو ژاپن و مصرف نان حاوی غلات سمپاشی شده توسط سم حاوی متیل جیوه در عراق سبب مرگومیر و ناتوانی وسیعی گشت.

اختلالات بالینی که در ارتباط با حادثه میناماتا عارض شدند، «بیماری میناماتا» نام گرفتند و شامل فلج مغزی، کری، کوری و نقایص اصلی CNS در کودکانی که در دوران جنینی در معرض قرار گرفتند، بود. مغز در حال تکامل به متیل جیوه بسیار حساس است به همین دلیل مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها (CDC) پیشنهاد میکند که زنان باردار از مصرف ماهی حاوی جیوه است پرهیز کنند. اخیراً ارتباط بین تیمروزال (ترکیب حاوی اتیل جیوه که به عنوان نگهدارنده در برخی واکسنها مورد استفاده بوده است) و اوتیسم مطرح شده است، اما بسیاری از مطالعات بزرگ نتوانستهاند چنین ارتباطی را پیدا کنند.

آر سنیک

نمکهای آرسنیک با جنبههای متعددی از متابولیسم سلولی تداخل دارند و منجر به مسمومیتهایی میشوند که در دستگاه گوارش، دستگاه عصبی، پوست، و قلب، بیشتر دیده میشوند. آرسنیک در دوران رنسانس در ایتالیا معروفترین سم بوده و برخی پزشکان و افراد خانواده سلطنتی ایتالیا در شناخت آن از مهارت کافی برخوردار بودند. امروزه مسمومیت و مرگ با آرسنیک پدیدهٔ نادری محسوب میشود اما تماس با آرسنیک از معضلات مهم سلامت در بسیاری از نقاط جهان است. به طور طبیعی آرسنیک در آب و خاک یافت میشود و موارد حفاظت از جنگلها، حشره کشها و سایر محصولات کشاورزی مورد استفاده واقع می شود. آرسنیک در محیط از معادن و صنایع تصفیه آزاد می شود. آرسنیک در طب سنتی هندی و چینی مورد استفاده می شود. آرسنیک در طب سنتی هندی و چینی مورد استفاده

قرار میگیرد، و آرسنیک تریوکسید، به عنوان درمان اولیهٔ لوسمی حاد پرومیلوسیتیک استفاده می شود. غلظت بالای آرسنیک معدنی در آبهای زیرزمینی مورد استفاده در برخی کشورها از جمله بنگلادش، شیلی و چین بالاست. بین ۳۳ تا ۷۷ میلیون نفر در بنگلادش از آب آلوده به آرسنیک استفاده می کنند که از بزرگترین خطرات تاکنون شناخته شده موجود در محیط در ابتلا به سرطان است.

اگر مقادیر زیاد آرسنیک وارد بدن شود، آرسنیک سبب مسمومیت حاد با اختلالات شدید گوارشی، دستگاه قلبی عروقی و دستگاه عصبی مرکزی و اغلب مرگ میشود. این اثرات به علت تداخل با فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری ایجاد میشود. تماس مزمن با آرسنیک سبب تغییرات پوستی نظیر تجمع زیاد رنگدانهها و کراتوز بیش از حد میشود. به دنبال این تغییرات، کارسینومهای سلولهای بازال و سنگفرشی (و نه ملانوم) پدیدار خواهند شد. روند ایجاد تومورهای پوستی که به علت آرسنیک ایجاد میشوند از آنهایی که به علت اشعه خورشید رخ میدهند، متفاوت است. این انواع در کف دست و پاها و به صورت ضایعات متعدد ظاهر میشوند. تماس با آرسنیک با افزایش خطر ایجاد سرطان ریه نیز همراه است، اما مکانیسم سرطانزایی آرسنیک در پوست و ریه هنوز به طور کامل روشن نشده است.

*کا*رمیوم

کادمیوم، از طریق مکانیسمهای نامشخصی که منجر به افزایش تولید ROS می شود، سمیت ترجیهی برای کلیه ها و ریه ها دارد. برخلاف سایر فلزاتی که شرح آنها در این قسمت داده شد، كادميوم يك عامل سمى نسبتاً جديد است. كادميوم در باترىهاى نيكلى ـ كادميوم استفاده مى شود كه به صورت زباله خانگی دفع میشود. این عنصر می تواند مستقیماً خاک و گیاهان را آلوده نماید و یا از طریق کودها و سمپاشی آبها را آلوده سازد. غذا مهم ترین منشا آلودگی در کل جمعیت است. اثرات مضر افزایش کادمیوم، بیماری انسدادی ریهها و آسیب کلیهها است که سبب آسیب لولههای کلیه و بیماری کلیوی مرحله نهایی مى گردد. تماس با كادميوم سبب اختلالات اسكلتى به علت از دست رفتن کلسیم نیز میگردد. آب حاوی کادمیوم که برای سمپاشی شالیزارها در ژاپن به کار میرفت، سبب ایجاد بیماری «ایتایی ایتایی» (اَخ اَخ) در زنان یائسه شد که ترکیبی از پوکی و نرمی استخوان به همراه بیماری کلیوی است. بررسیهای اخیر نشان داد که سطح کادمیوم ادرار ۵٪ جمعیت ۲۰ سال به بالای آمریکا در حدی بود که براساس نتایج تحقیق می توانست باعث آسیب کلیوی و از دست رفتن کلسیم شود.

اثرات سمى فلزات سنكين

- سرب، جیوه، آرسنیک و کادمیوم شایع ترین فلزات سنگینی هستند که اثرات سمی در انسانها ایجاد میکنند.
- کودکان بیش از بزرگسالان سرب خورده شده را جذب
 میکنند و منبع اصلی مسمومیت با سرب در کودکان،
 رنگهای سربی دیوارها است.
- سرب مازاد سبب نقایص CNS در کودکان و نوروپاتی محیطی در بالغین میشود. افزایش سرب با جذب کلسیم در استخوانها رقابت میکند و سبب نقصان در شکلگیری مجدد غضروفها و کمخونی میشود.
- منبع اصلی تماس با جیوه، ماهی آلوده است. مغز در حال تکامل به متیل جیوه بسیار حساس است. این ماده در مغز تجمع یافته و کانالهای یونی را مسدود میکند.
- بیماری میناماتا به علت تماس جنین با سطوح بالای جیوه در رحم ایجاد میشود و سبب فلج مغزی، کری و کوری میشود.
- آرسنیک به طور طبیعی در خاک و آب یافت می شود و جزء مواد محافظت کننده چوب و حشره کشهاست. افزایش آرسنیک با فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری تداخل کرده و سبب اثرات سمی در دستگاه گوارش، مغز و قلب و عروق می شود. تماس مزمن سبب ضایعات پوستی و کارسینوم می شود.
- کادمیوم حاصل باتریهای نیکل ـ کادمیوم و کودهای شیمیایی سبب آلودگی خاک میشود. افزایش کادمیوم سبب بیماری انسدادی ریه و آسیب کلیوی میشود.

تماسهای صنعتی و کشاورزی

هر ساله در ایالات متحده بیش از ۱۰ میلیون آسیب شغلی رخ میدهد و ۶۵٬۰۰۰ نفر به علت آسیبها و بیماریهای شغلی از دنیا میروند. تنوع تماس شغلی به اندازه تنوع خود صنایع است. طیف این آسیبها از یک تحریک ساده و آزارنده مخاط مجاری تنفسی که به علت بخارات فرمالدئید یا آمونیوم ایجاد میشود تا سرطان ریه ثانویه به تماس با آزبست و آرسنیک معدن کاری اورانیوم متفاوت است. بیماریهای انسانی که مرتبط با تماسهای شغلی هستند، در جدول ۲-۸ فهرست شدهاند. علاوهبر فلزات سمی (که تاکنون مورد بحث قرار گرفتهاند) بقیه عوامل مهم که با بیماریهای محیطی در ارتباط هستند بقیه عوامل مهم که با بیماریهای محیطی در ارتباط هستند

شامل موارد زیر می شوند:

- حلالهای آلی در سراسر جهان به مقدار فراوان مورد استفاده هستند. برخی از آنها از جمله کلروفورم و تتراکلریدکربن به عنوان حلال چربی و در خشکشویی و رنگبری مورد استفاده قرار میگیرند. تماس حاد با سطوح بالای بخارات این عوامل سبب ایجاد گیجی و نهایتاً سرکوب دستگاه عصبی مرکزی و حتی کوما میگردد. سطوح پایین تر برای کبد و کلیهها سمی هستند. تماس شغلی کارگران صنایع لاستیکی با بنزن و آو۱- بوتادین خطر ابتلا به لوسمی را بالا میبرد. بنزن از طریق خطر ابتلا به اپوکسید اکسیده میشود. آنزیم مذکور جزیی از دستگاه آنزیمی P-450 است که قبلاً به آن اشاره شد. اپوکسید و سایر متابولیتها تمایز سلولی مغز استخوان را مختل کرده و سبب آپلازی مغز استخوان و لوسمی میشوند.
- هیدروکربنهای چندحلقه ای حاصل سوختهای فسیلی در دمای بالای سوخت زغال سنگ و گاز در کارخانههای فلزات هستند. این مواد در زغال سنگ و دوده نیز یافت می شوند (Pott در سال ۱۷۷۵ نشان داد که دوده مسبب سرطان اسکروتوم در تمیزکنندههای لوله بخاری است. در فصل ۶ به این مطلب اشاره شد). هیدروکربنهای چند حلقهای از قوی ترین عوامل سرطان زا هستند و تماس شغلی سبب سرطان ریه و مثانه می گردد.
- کلرینهای آلی. این مواد (و بهطور کلی ترکیبات هالوژنه آلی)، مصنوعاتی هستند که در برابر تجزیه شدن مقاومند و چربی دوست نیز می باشند. کلرین های آلی مهم که به عنوان حشره کش به کار می روند عبارتند از DDT (دی کلر و دىفنيل ترىكلرواتان) و متابوليتهايش از جمله ليندان، ألدرين و دى الدرين. كلرينهاى الى غيرحشره كش شامل بے فنیل یالی کلرینه (PCBs) و دیوکسین ۲، ۳، ۷ و ۸ تتراکلرودیبنزو P- دیوکسین (TCDD) هستند. در سال ۱۹۷۳، استفاده از DDT در ایالات متحده ممنوع شد، اما بیش از نیمی از جمعیت ایالات متحده سطوح سرمی قابل توجهی از DDE P,P' داشتند که از متابولیتهای بلنداثر DDT محسوب می شود. این ماده در افراد ۱۲ تا ۱۹ ساله که پس از جمع آمدن DDT متولد شدند نیز یافت شد. PCB و TCDD نيز در خون اغلب مردم ايالات متحده يافت شد. اغلب کلرینهای آلی مختل کننده غدد درون ریز هستند و فعالیت ضداستروژنی یا ضدآندروژنی دارند در حیوانات آزمایشگاهی دارند ولی اثرات سلامتی طولانی مدت در انسانها به درستی شناسایی نشدهاند.

جدول ۲-۸ بیماری های انسانی مرتبط با تماس های شغلی

- ارگانوکلرینهای غیر آفتکش عبارتاند از بی فنیلهای پلی کلرینه (PCBs) و دیوکسین (TCDD). این مواد سبب اختلالات پوستی از جمله فولیکولیت و درماتوزهای آکنه به نام کلراکنه می شوند که از آکنه، کیست، افزایش رنگدانه و هیپرکراتوز تشکیل شدهاند و عموماً در اطراف صورت و پشت گوشها دیده می شوند. ممکن است این اختلالات در کبد و CNS نیز مشاهده شوند. از آنجا که PCB دستگاه آنزیمی PCB را القا می کند، افرادی که در معرض تماس با ین مواد هستند، متابولیسم دارویی مختلفی دارند. فجایعی این مواد هستند، متابولیسم دارویی مختلفی دارند. فجایعی که در اواخر دهه ۱۹۶۰ در ژاپن و چین رخ داد به علت مصرف روغن برنج آلوده به PCB بود که در هر مرحله مصرف روغن برنج آلوده به PCB بود که در هر مرحله ۲۰۰۰ نفر را مسموم ساخت. تظاهر بالینی اولیه بیماری (یوشو در ژاپن و یوچنگ در چین)، کلراکنه و افزایش رنگدانههای پوست و ناخن بود.
- یسوفنول BPA) در ساخت بسته بندی پلی کربناتی غذا و آب استفاده می شود و از رزین های اپوکسی است که تقریباً در تمام بطری ها و قوطی های غذا وجود دارد؛ در نتیجه تماس با BPA برای انسان اجتناب ناپذیر است. BPA از
- زمانهای گذشته به عنوان یک اختلال دهنده بالقوه در غدد درونریز شناخته شده است. مطالعات گذشتهنگر متعددی ارتباط بین سطوح افزایش یافته ادراری BPA و سطوح بیماری قلبی در جمعیت بزرگسالان را نشان دادهاند. علاوه بر آن شیرخوارانی که از ظرفهای حاوی BPA نوشیدهاند می توانند به طور خاص به تاثیرات غددی آن حساس باشند. در سال ۲۰۱۰، کانادا اولین کشوری بود که BPA را به عنوان مادهای سمی اعلام کرد و بزرگترین تولیدکننده شیر و ظروف غذای کودکان استفاده از BPA را در روند تولید خود متوقف کرد. گستره خطر مرتبط با BPA را در سلامتی انسانها هنوز نامشخص است و نیاز به مطالعات در سلامتی انسانها هنوز نامشخص است و نیاز به مطالعات بعدی دارد.
- تماس با کلریدوینیل که در ساخت صمغهای پلیوینیل به کار میرود ندرتاً سبب آنژیوسارکوم کبد میشود که نوع نامعمول تومور کبد است.
- استنشاق غبارات معدنی سبب بیماری مزمن و غیرسرطانی

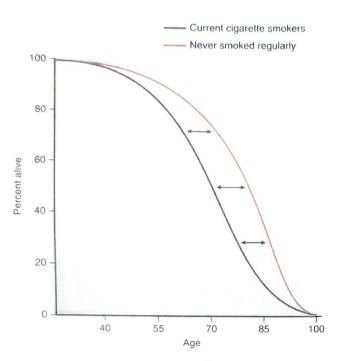
^{1-2,3,7,8-} tetrachlorodibenzo-p-dioxin

ریه می شود که پنوموکونیوز نام دارد. این اصطلاح بیماری هایی را که توسط عناصر آلی و معدنی ایجاد می شوند و نیز بیماری های ریوی غیرسرطانی القا شده توسط بخارها و غیبارهای شیمیایی را دربرمی گیرد. شایع ترین پنوموکونیوز به علت تماس با غبارهای صنعتی ایجاد می شود و شامل غبار زغال سنگ (در معادن زغال سنگ سفت)، سیلیس (سندبلاست و برش سنگها)، آزبست (معادن، ساختمان سازی و عایق بندی) و بریلیوم تقریباً همیشه در محیط کار رخ می دهد. افزایش خطر تقریباً همیشه در محیط کار رخ می دهد. افزایش خطر سرطان به علت تماس با آزبست در افراد خانواده فرد در معرض تماس و افرادی که در خارج محیط کار در معرض معرض تماس و افرادی که در خارج محیط کار در معرض آزبست هستند، دیده می شود. پنوموکونیوزها و بیماری زایی آزبست هستند، دیده می شود. پنوموکونیوزها و بیماری زایی

اثرات تنباكو

تنباکو شایع ترین علت برونزاد سرطان در انسان است که مسئول • ٩٪ سرطانهای ریه میباشد. مقصر اصلی سیگار کشیدن است اما تنباکوی بدون دود (استنشاقی و جویدنی) نیز مضر است و از علل مهم سرطان دهان می باشد. استفاده از محصولات تنباکو نه تنها مخاطراتی برای خود شخص استفاده کننده به همراه دارد یلکه سبب سرطان ریه در افراد غیرسیگاری نیز می شود «دود دست دوم». در دوره سالهای ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۷ در ایالات متحده، بروز سیگار کشیدن نسبتاً کاهش یافت، ولی حدود ۲۰٪ بالغین سیگاری باقی ماندند. در سالهای اخیر، چین به بزرگترین تولیدکننده و مصرفکنندهٔ سیگار تبدیل شده است. در حدود ۳۵۰ میلیون سیگاری در چین حضور دارند و ۳۳٪ کل سیگار جهان را مصرف میکنند. سیگارکشیدن در سراسر جهان سبب مرگ بیش از ۴ میلیون نفر می شود که علت عمدهٔ آن بیماریهای قلبی عروق، انواع سرطانها و مشکلات تنفسی مزمن است. انتظار می رود که تا سال ۲۰۲۰ سالیانه ۸ میلیون مورد مرگ به علت تنباکو رخ دهد که سهم اعظم أن در کشورهای درحال توسعه است. تخمین زده میشود که تـقریباً ۵۰۰ میلیون نفر از کسانی که هماکنون زنده هستند به علت بیماریهای مرتبط با دود سیگار جان خود را از دست بدهند. در ایالات متحده تنباکو مسؤول بیش از ۴۰۰٬۰۰۰ مورد مرگ در سال است که یکسوم آنها به علت سرطان ریه است.

سیگارکشیدن قابل پیشگیری ترین علت مرگ در انسان است. سیگارکشیدن بقای کلی را کاهش می دهد و اثر آن وابسته به دوز است. به عنوان مثال، ۸۰٪ جمعیت غیرسیگاری ۷۰ سال عمر

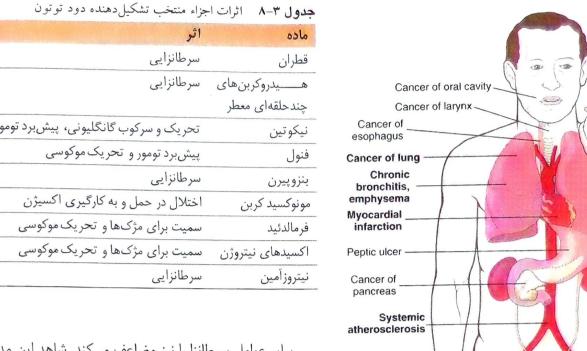


شعکل ۶-۸ اثرات سیگار کشیدن بر بقا. در این مطالعه میزان مرک و میر مختص سن در سیگاری های مزمن با کسانی که هرگز به طور منظم سیگار نکشیده اند، مقایسه شده است (مطالعهٔ پزشکان انگلیسی). در سن ۷۵ سالگی تفاوت بقای سیگاری ها با افراد غیرسیگاری ۷/۵ سال است.

می کنند اما تنها ۵۰٪ سیگاری ها به این سن می رسند (شکل $3-\Lambda$). توقف استعمال سیگار خطر مرگ به علت سرطان ربه را به شدت کاهش می دهد و حتی این اثر در بیمارانی که در سن $3-\Lambda$ سالگی سیگارکشیدن را کنار می گذارند، دیده می شود. بعضی مواد موجود در تنباکو و بیماری های ناشی از مصرف تنباکو در ذیل بحث شده است. اثرات مخرب سیگار بر سیستم های اعضای مختلف در شکل $3-\Lambda$ نشان داده شده است.

تعداد مواد مضر دود سیگار بی شمار است. در جدول ۳–۸ تنها فهرست مختصری از این مواد ارائه شده است که شامل انواع آسیبهای ایجاد شده توسط عوامل مذکور نیز هست. یکوتین، آلکالوئید موجود در برگ تنباکوست که نقش مستقیمی در ایجاد بیماریهای مرتبط با تنباکو ندارد، اما بسیار اعتیادآور است. نیکوتین به گیرندههای مغز متصل می شود و با آزادسازی کاتکولامینها سبب اثرات حاد سیگارکشیدن از جمله افزایش ضربان قلب و فشارخون و افزایش انقباض و برون ده قلب می گردد.

شایع ترین بیماری هایی که به علت سیگارکشیدن ایجاد می شوند، و درگیری ریه ایجاد می کنند شامل آمفیزم، برونشیت مزمن و سرطان ریه هستند که در موردهمه آنها در فصل ۱۳



Cancer of

bladder

اثرات نامطلوب كشيدن سيگار: اثرات رايجتر تيرهتر شکل ۷-۸ نشان داده شدهاند.

بحث شده است. در اینجا به طور خلاصه به ذکر مکانیسمهای مسئول ایجاد بیماری توسط تنباکو میپردازیم.

- موادی که در دود سیگار وجود دارند اثر تحریکی مستقیم به مخاط تراکئوبر ونشیال دارند و سبب التهاب و افزایش تولید مـوكوس مـي شوند (بـرونشيت). دود سيگار سبب ورود گلبولهای سفید به ریه می شود و با افزایش الاستاز موضعی و آسیب به بافت ریه همراه است که به آمفزم مى انحامد.
- سرطانزایی اجزای دود سیگار، به ویژه هیدروکربنهای چندحلقهای و نیتروزامینها (جدول ۴-۸)، سرطانزاهایی قوی در حیوانات هستند و احتمالاً سبب ایجاد کارسینوم ریه در انسان می گردند (فصل ۱۳). خطر ایجاد سرطان ریه به شدت تماس بستگی دارد و غالباً تحت عبارت «بسته سال» توصیف می شود (مثلاً یک بسته در روز به مدت ۲۰ سال، معادل ۲۰ بسته سال است) همچنین شدت سیگارکشیدن به صورت تعداد سیگار دود شده در هر روز نیز توصیف می شود (شکل ۸-۸). علاوه بر این، سیگارکشیدن خطر

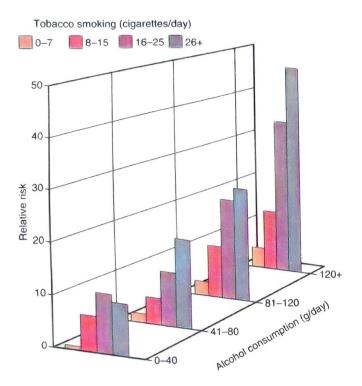
جزاء منتخب تشكيلدهنده دود توتون	جدول ۳-۸ اثرات ا
اثو	ماده
سرطانزایی	قطران
سرطانزایی	هــــــيدروكربنهاي
	چندحلقهای معطر
تحریک و سرکوب گانگلیونی، پیشبرد تومور	نيكوتين
پیش برد تومور و تحریک موکوسی	فنول
سرطانزای <i>ی</i>	بنزوپیرن
اختلال در حمل و به کارگیری اکسیژن	مونوكسيد كربن
سمیت برای مژکها و تحریک موکوسی	فرمالدئيد
سمیت برای مژکها و تحریک موکوسی	اکسیدهای نیتروژن
سرطانزایی	نيتروزآمين

سابر عوامل سرطانزا را نیز مضاعف می کند. شاهد این مدعا افزایش ۱۰ برابری بروز کارسینوم ریه در کارگران سیگاری نسبت به کارگران غیرسیگاری معدن آزبست و اورانیوم و تعامل بین سیگارکشیدن و مصرف الکل در ایجاد سرطان دهان، حنجره، و مری است. مثالی از تعامل سرطانزایی این دو عادت مضر در مورد سرطان حنجره در شکل ۹-۸ نمایش داده شده است.

• آترواسكلروز و عارضه اصلى أن، سكته قلبي، قوباً با سیگارکشیدن در ارتباطند. مکانیسمهای علّی آن عوامل متعددی از جمله افزایش تجمع پلاکتی، کاهش اکسیژنرسانی به میوکارد (به علت بیماری قابل توجه ریه و هیپوکسی به علت محتوای CO دود سیگار) به همراه افزایش نیاز به اکسیژن و کاهش آستانهٔ فیبریلاسیون بطنی

جدول ۴-۸ سرطانزاهای مختص عضو در دود سگار

عضو	ماده سرطانزا
ریه، حنجره	هیدروکربنهای چندحلقهای معطر
	۴–(مــــــتيل نيتروزو أمينو) – ۱ –
	(۳–پیریدیل)–۱–بوتا–نون (NNK)
	پلونیوم ۲۱۰
مری	'N' نیتروزون اورنیکوتین (NNN)
لوزالمعده	NNK (?)
مثانه	۴– أمينوفنيل؛ ۲– نفتيلامين
حفره دهان (سیگارکشیدن)	هیدروکربنهای چند حلقهای معطر،
	NNN 'NNK
حفره دهان (تدخینی)	NNN ، NNK ، پولونیوم ۲۱۰



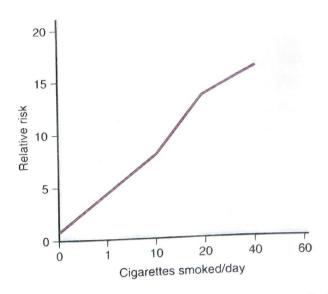
شعکل ۹-۸ افزایش مضاعف خطر سرطان حنجره به دنبال مصرف همزمان سیگار و الکل.

ممنوعیت سیگار کشیدن در مکانهای عمومی، بیش از ۶۰% کاهش یافته است، اما تماس با دود سیگار در خانهها به ویژه در مورد کودکان هنوز یک خطر جدی محسوب می شود. واضح است است که لذت زودگذر سیگارکشیدن بهای سنگینی در درازمدت خواهد داشت.

خلاصه

أثرات تنباكو

- سیگارکشیدن قابل پیشگیری ترین علت مرگ در انسان است.
- دود سیگار بیش از ۲۰۰۰ جـز دارد کـه از ایـن مـیان نیکوتین که مسئول اعتیاد به سیگار بوده و سرطانزایی قوی است، هـیدروکربنهای چـندحلقهای آروماتیک، نیتروزآمینها و آمینهای آروماتیک قابل ذکرند.
- سیگار مسئول تقریباً ۹۰٪ موارد سرطان ریه در افراد سیگاری است. سیگار سبب سرطان دهان، حنجره، حلق، مری و معده مثانه و بعضی از انواع لوسمی میگردد. توقف سیگار خطر سرطان ریه را کاهش میدهد.



شکل ۸-۸ خطر سرطان ریه براساس تعداد سیگار کشیده شده تعیین می شود.

هستند. یکسوم همه حملات قلبی با سیگارکشیدن در ارتباطند. سیگارکشیدن در صورت همراهی با افزایش فشارخون و افزایش کلسترول خون اثرات مضاعفی بر قلب خواهد داشت. درصورت همراهی با افزایش فشارخون و افزایش کلسترول خون اثرات مضاعفی بر قلب خواهد داشت. سیگارکشیدن مادر سبب افزایش خطر سقط خودبهخودی و تولد زودرس می شود و رشد داخل رحمی را عقب می اندازد (فصل ۷). با این حال، وزن زمان تولد نوزادانی که مادران آنها قبل از بارداری سیگار را ترک کردهاند، طبیعی است.

استنشاق غیرفعال دود سیگار اثرات زیان باری دارد که حاصل سیگارکشیدن فعال است. تخمین زده می شود که خطر نسبی سرطان ریه در افراد غیرسیگاری که در معرض دود سیگار هستند، ۱/۳ برابر افرادی است که تماس با دود سیگار ندارند. سالیانه در ایالات متحده تقریباً ۳۰۰۰ مورد مرگ به علت سرطان ریه در افراد غیرسیگاری ۳۵ سال به بالا که در معرض دود سیگار هستند، رخ می دهد و می تواند با دود محیطی تنباکو در ارتباط باشد. تکان دهندهتر از آن افزایش خطر آترواسکلروز عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد کشنده است. مطالعات نشان میدهند که هر سال ۳۰,۰۰۰ تا ۶۰,۰۰۰ مورد مرگ در ایالات متحده به علت تماس غیرفعال با دود سیگار رخ میدهد. کودکانی که در منزل با بزرگسالان سیگاری زندگی میکنند بیشتر دچار بیماریهای تنفسی و آسم می شوند. استنشاق غیرفعال دود در افراد غيرسيگاري توسط متابوليت نيكوتين يعني كوتينين تشخیص داده می شود. در ایالات متحده سطح کوتینین خون غیرسیگاریها در ۱۵ سال گذشته به علت قوانین

- تنباکوی غیرکشیدنی، عامل مهم سرطانهای دهان است. مصرف تنباکو در افزایش خطر سرطان دهان، حینجره و مری دخیل بوده و سبب افزایش خطر سرطان به دنبال مصرف همزمان آزبست، اورانیوم و سایر عوامل میگردد.
- سیگارکشیدن از عوامل خطر مهم آترواسکلروز و سکته قلبی، بیماری عروق محیطی و بیماری عروق مغزی است. سیگار در ریهها علاوه بر ایجاد سرطان، سبب آمفیزم، برونشیت مزمن و بیماری انسدادی مزمن ریه میگردد.
- سیگارکشیدن مادر با خطر سقط، تولد پیش از موعد و عقب ماندگی رشد داخل رحمی همراه است.

اثرات الكل

الكل تا حدى به علت خواص تأثيرگذار آن بر خلقوخو مصرف مى شود اما در صورت رعايت اعتدال در مصرف آن، از نظر اجتماعى قابل قبول و غيرزيان بار خواهد بود. اگر مقادير فراوان الكل مورد استفاده قرار گيرد، آسيب فيزيكى و روانى قابل توجهى ايجاد مى شود. در اينجا هدف، توضيح ضايعاتى است كه مستقيماً با سوءمصرف الكل مرتبط مى باشند.

با وجود تمام توجهاتی که به اعتیاد داروهای غیرقانونی معطوف شده است، مصرف و سوءمصرف الکل خطر بسیار گسترده تری است و به تعداد بیشتری از افراد آسیب میرساند. ۵۰٪ بزرگسالان جهان غرب الکل مینوشند و ۱۰–۵٪ نیز الکلیسم مزمن دارند. تخمین زده میشود که بیش از ۱۰ میلیون الکلی در ایالات متحده وجود دارد و مصرف الکل هر ساله بیش از تصادف افراد مست و نیز قتل و خودکشی توسط این افراد رخ میدهد. علت ۱۸٪ مرگها سیروز کبدی است.

پس از مصرف، اتانول به صورت تغییر نیافته از معده و رودهٔ کوچک جذب می شود. سپس به نسبت مستقیم با میزان آن در خون به همه بافتها و مایعات بدن گسترش می یابد کمتر از ۱۰٪ آن بدون تغییر از طریق ادرار، عرق و تنفس دفع می شود. میزان الکل موجود در هوای بازدمی با سطح الکل خون در ارتباط است و اساس آزمایش تنفسی در مراکز قانونی را تشکیل می دهد. غلظت الکل در حد ۸۰mg/dL تعریف قانونی مستی می دهد. غلظت الکل در حد ۸۰mg/dL تعریف قانونی مستی منگام رانندگی در اغلب ایالات است. به طور متوسط این غلظت با مصرف ۸ بطری آب جو (۶ تا ۱۶ گرم الکل در هر بطری)، ۱۲

اونس شراب (۹ تا ۱۸ گرم الکل در هر گیلاس) و ۶ اونس ویسکی (۱۱ گـرم الکـل در هـر اونس) بـه دست می آید. خواب آلودگی در غلظت ۲۰۰mg/dL، گیجی در غلظت ۳۰۰mg/dL و کوما به همراه وقفه تنفسی در مقادیر بالاتر رخ مىدهد. ميزان متابوليسم، سطح الكل خونى را تحت تأثير قرار مىدهد. افرادى كه الكليسم مزمن دارند، نسبت به الكل، تحمل (تولرانس) پیدا می کنند. این افراد، الکل را با سرعتی بالاتر از حد طبیعی متابولیزه میکنند و به همین دلیل سطوح پیک الکل پایین تری از میانگین دارند. بخش اعظم الکل خون توسط سه سیستم أنزیمی الکل دهیدروژناز، ایزوآنزیمهای سیتوکروم P-450 و کاتالاز در کبد به استالدئید تبدیل می شود (شکل ۱۰-۸). در این میان آنزیم اصلی که در متابولیسم الکل دخیل است الکل دهیدروژناز می باشد که در سیتوزول هپاتوسیتها قرار دارد. اگر سطح الكل در خون بالا باشد، دستگاه اكسيدكنندهٔ اتانول در میکروزومها در متابولیسم شرکت خواهد کرد. این دستگاه، آنزیمهای سیتوکروم P-450 به ویژه نوع CYP2E1 واقع در شبکه اندوپلاسمی صاف را به کار خواهد گرفت. القای آنزیم P-450 توسط الكل شك به الكلي بودن ديگر تركيباتي كه توسط دستگاه آنزیمی متابولیزه میشوند را برمیانگیزد. از جمله این مواد می توان به داروها (استامینوفن، کوکائین)، بیهوش کنندهها، سرطان زاها و حلالهای صنعتی اشاره نمود. توجه داشته باشید كه اگر الكل با غلظت بالا در خون وجود داشته باشد، با سوبسترای CYP2E1 رقابت کرده و کاتابولیسم دیگر داروها را به تأخير انداخته و اثرات أنها را بالقوه مي سازد: كاتالاز اهميت كمي دارد، چرا که تنها ۵٪ متابولیسم الکل را برعهده دارد. استالدئید توليد شده توسط اين دستگاهها توسط استالدئيد دهيدروژناز به استات تبدیل شده و در زنجیره تنفسی میتوکندری به کار گرفته مے شود.

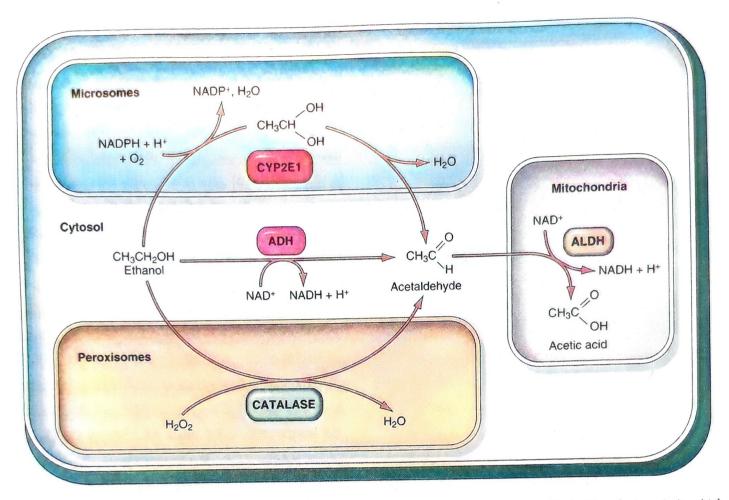
اثرات سمی متعدد به واسطه متابولیسم اتانول ایجاد می شود. مواردی که در اینجا ذکر شدهاند مهم ترین موارد هستند:

اکسید اسیون الکل توسط الکل دهیدروژناز سبب کاهش نیکوتینامید اَدنین دی نوکلئوتید (NAD) وافزایش NADH برای (شکــل احـیاشده +NAD) مـیگردد. +NAD برای اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد ضروری است. کمبود NAD علت اصلی تجمع چربی در کبد افراد الکلی است؛

همچنین افزایش نسبت +NADH/NAD در افراد الکلی می تواند اسیدوز لاکتیک ایجاد کند.

سمیت استالدئید مسئول برخی اثرات حاد الکل است. متابولیسم استالدئید به علت تفاوت ژنتیکی در بین جمعیت

¹⁻ Fat accumulation



شکل ۱۰-۸ متابولیسم اتانول. اکسیداسیون اتانول به استالدئید از سه راه صورت میگیرد و اسید استیک تولید می شود. توجه کنید که اکسیداسیون توسط الکل دهیدروژناز (ADH) در سیتوزول انجام می شود؛ دستگاه سیتوکروم P-450 و ایزوفورم ER (میکروزوم) واقع شدهاند و کاتالاز در پراکسیزوم قرار گرفته است. اکسیداسیون استالدئید توسط آلدئید دهیدروژناز (ALDH) در میتوکندری رخ می دهد.

متفاوت است. حدود ۵۰٪ آسیاییها نوع ناقصی از استالدئید دهیدروژناز را بیان میکنند. این افراد پس از مصرف الکل دچار گرگرفتگی، تاکیکاردی و افزایش تهویه تنفسی ناشی از تجمع استالدئید می شوند.

- تولید ROS متابولیسم اتانول در کبد توسط ROS، اکسیژن واکنشدهنده ایجاد میکند و سبب پراکسیداسیون چربی در غشاهای سلولی میشود. به هر حال مکانیسم دقیق مسئول آسیب سلولی به علت مصرف الکل هنوز کاملاً مشخص نشده است.
- رهاسازی اندوتوکسین الکل سبب افزایش رهاسازی اندوتوکسین (لیپوپلیساکارید) باکتریهای گرم منفی محیط روده می شود. اندوتوکسین سبب آزادسازی عامل نکروز تومور (TNF) و سایر سیتوکینهای ماکروفاژهای در گردش و سلولهای کوپفر کبدی شده و منجر به آسیب سلولی می گردد.

الكليسم حاد اثرات اصلى خود را بر CNS اعمال مىكند، اما

سبب ایجاد تغییرات برگشت پذیری در کبد و روده نیز می شود. حتی با دریافت متوسط الکل، قطرکهای متعدد چربی در سیتوپلاسم سلولهای کبدی تجمع خواهند (تغییر چربی یا مسئاتوز کبدی). تغییرات معده به صورت گستریت حاد و زخمشدگی است. در دستگاه عصبی مرکزی، الکل یک ماده سرکوب کننده است و ابتدا در ساختارهای زیرقشری تنظیم کننده فعالیت قشر مغز اثر خواهد نمود. به دنبال آن، تحریک و بینظمی در رفتار قشری، حرکتی و ذهنی رخ خواهد داد. در سطوح بالاتر، نورونهای قشری و سپس مراکز نخاعی پایین تر، سرکوب می شوند. مراکز تنظیم تنفسی نیز در این میان جای دارند. وقفه تنفسی نیز ممکن است رخ دهد.

الکلیسم مزمن مسئول تغییرات ریختشناسی است که ابتدا در کبد و معده رخ میدهد، اما این تغییرات در همه اعضا و بافتها قابل رخ دادن است. الکلیهای مزمن مرگومیر قابل توجه و طول عمر کوتاهی دارند که به علت آسیب کبد، دستگاه گوارش، دستگاه اعصاب مرکزی دستگاه قلبی عروقی و لوزالمعده است.

ا خلاصه

الكل ــ متابوليسم و اثرات بر سلامتي

- مصرف حاد الکل سبب خواب آلودگی در سطوح تـقریبی ۲۰۰ mg/dL میشود. بهتزدگی و کـوما در سطوح بالاتر رخ میدهد.
- الكل در كبد توسط الكل دهيدروژناز سيتوكروم P-450 به استالدئيد اكسيده مىشود. كاتالاز نيز با اهميت كمتر در اين واكنش حائز نقش است. استالدوئيد در ميتوكندرى به استات تبديل شده و وارد زنجيرة تنفسي مىشود.
- ا کسیداسیون الکل توسط دهیدروژناز منابع NAD را تخلیه می کند و منجر به تجمع چربی در کبد و اسیدوز متابولیک می شود.
- و اثر اصلی مصرف مزمن الکل، کبد چرب، هپاتیت الکلی و سیروز است که سبب افزایش فشارخون باب و افزایش خطر کارسینوم سلول کبدی میشود.
- مصرف مزمن الكل سبب خونريزی معده و زخم معده، نوروپاتی محیطی به علت كمبود تیامین، كاردیومیوپاتی الكلی و افزایش خطر پانكراتیت حاد و مزمن میشود.
- مصرف مزمن الکل عامل خطر اصلی سرطان حفره دهان، حلق، حنجره و مری است. خطر سرطان با مصرف تنباکو به صورت کشیدنی یا غیرکشیدنی افزایش مییابد.

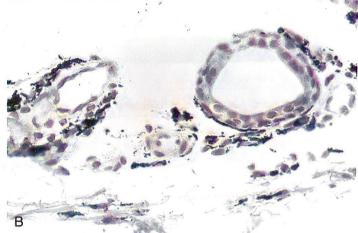
آسیب به دنبال استفاده از داروهای درمانی و سوءاستفاده دارویی

آسیب داروهای درمانی: واکنشهای دارویی ناخواسته

واکنشهای دارویی ناخواسته (ADRs) به اثرات نامطلوب داروهایی که در زمینههای درمانی متعارف مصرف میشوند، اطلاق میگردد. این واکنشها در کار پزشکی فوق العاده شایعند و تصور میشود که ۷ تا ۸ درصد بیماران بستری شده در بیمارستان را درگیر میکنند. قریب به ۱۰٪ موارد این واکنشها، کشنده هستند. در جدول ۵–۸ یافتههای پاتولوژیک شایع در واکنشهای دارویی ناخواسته و داروهایی که با بیشترین فراوانی در این امر دخالت دارند، نام برده شدهاند. همانگونه که در این جدول مشاهده دارند، نام برده شدهاند. همانگونه که در این جدول مشاهده می شود، بسیاری از داروهای دخیل در واکنشهای ADR، نظیر داروهای ضدنئوپلاسم، بسیار قوی هستند، و خطر محاسبه شده

- کبد مهمترین محل آسیب مزمن است. علاوه بر تغییر چربی که در بالا ذکر شد، الکلیسم مزمن سبب هپاتیت الکلی و سیروز می گردد (که در فصل ۱۶ شرح داده شد)، سیروز با افزایش فشارخون باب و افزایش خطر کارسینوم سلول کبدی مرتبط می باشد.
- در دستگاه گوارش، الکلیسم مزمن سبب خونریزی شدید معده، زخم معده یا واریسهای مری (در ارتباط با سیروز) می شود که ممکن است به مرگ منتهی شوند.
- کمبود تیامین در بیماران الکلی مزمن شایع است؛ ضایعه اصلی که به علت این کمبود رخ می دهد، نوروپاتی محیطی و سندرم ورنیکه کورساکف است (جدول ۹-۸ و فصل ۲۳ را بینید). اتروفی مخ، اضمحلال مخچه و نوروپاتی عصب بینایی نیز ممکن است رخ دهد.
- اثرات قبلی عروقی. الکل اثرات سویی بر دستگاه قلبی عروقی نیز دارد. آسیب به میوکارد ممکن است به میوپاتی احتقانی اتساعی (کاردیومیوپاتی الکلی) منجر شود که در فصل ۱۱ موردبحث قرار خواهد گرفت. مقادیر متوسط الکل (یک جرعه در روز) به افرایش سطوح سرمی لیپوپروتئینهای با چگالی بالا (HDL) و مهار تجمع پلاکتی منجر میشود که در مقابل بیماریهای عروق کرونری قلب اثر محافظتی دارد. با این حال، مصرف مقادیر بالای الکل با آسیب کبد، موجب کاهش سطوح LDH شده و احتمال ابتلا آسیب کبد، موجب کاهش سطوح طالا میبرد. الکلیسم مزمن با افزایش خطر پرفشاری خون نیز در ارتباط است.
- پانکراتیت افزایش مصرف الکل خطر پانکراتیت حاد و مزمن را بالا می برد (فصل ۱۶).
- اثرات بر روی جنین مصرف الکل در هنگام بارداری که حتی در مقادیر کم هم گزارش شده است ـ سبب سندرم جنین الکلی می شود. این سندرم با میکروسفالی، عقبماندگی رشد و اختلالات صورت در نوزادان و کاهش قوای ذهنی در کودکان بزرگتر مشخص می شود. تعیین مقدار الکلی که سبب سندرم جنین الکلی می شود، مشکل است اما مصرف در سه ماهه اول بارداری بسیار زیانبار است.
- سرطانزایی مصرف مزمن الکل با افزایش بروز سرطان در حفره
 دهان، مری، کبد و احتمالاً سینه در زنان همراه است.
 مکانیسم اثرات سرطانزایی آن هنوز با قطعیت مشخص نشده است.
- سوءتغذیه اتانول منبع بزرگی از انرژی است ولی عموماً به هزینه مصرف غذا استفاده می شود (کالری های خالی)؛ بنابراین الکلیسم مزمن سب سوءتغذیه و کمبود به ویژه در مورد ویتامین B می گردد.





شیکل 11-A واکنش سوء به مینوسیکلین که مشتق بلنداثر تتراسیکلین است. (A) پیگمانتاسیون آبی ـ خاکستری گسترده روی ساعد به دنبال مصرف مینوسیکلین ایجاد شده است. (B) رسوب متابولیتهای دارو / آهن / پیگمان ملانین در درم.

آنها احتمالاً در دوراژی نزدیک به دوزاژ با حداکثر اثرات درمانی اییجاد میشود. داروهای رایج مورد استفاده ازجمله تتراسیکلینهای طولانی اثر که به منظور درمان بیماریهایی از جمله آکنه به کار میروند، سبب واکنشهای موضعی یا عمومی میشوند (شکل ۲۱-۸). از آنجا که این قبیل داروها استفاده وسیعی دارند، استروژنها و داروهای ضد بارداری خوراکی (OCs) در مبحث بعدی با جزئیات مورد بحث قرار خواهند گرفت. بهعلاوه، استامینوفن و آسپیرین نیز که از جمله داروهای بدون نیاز به نسخه هستند و علل مهم افزایش بیش از حد بدون نیاز به نسخه هستند و علل مهم افزایش بیش از حد تصادفی یا تعمدی محسوب میشوند نیز توضیح داده شدهاند.

استروژنهای برونزاد و داروهای فوراکی فند بارداری درمان هورمونی یائسگی (MHT)

شایعترین نوع MHT (که قبلاً درمان جایگزینی هـورمونی یـا HRT نامیده میشد) تجویز استروژن بـه هـمراه پـروژسترون است. به علت خطر سرطان رحم، درمان با استروژن به تنهایی،

تنها در زنانی که هیسترکتومی شدهاند انجام میشود. استروژن درمانی، که روزگاری عمدتاً جهت رفع نشانههای ناراحت کننده یائسگی (مثل گرگرفتگی) مورد استفاده قرار می گرفت، در حال حاضر بهطور گستردهای، با یا بدون پروژستینهای افزوده، جهت پیشگیری از بروز پوکی استخوان ایا آهسته کردن پیشروی آن (فصل ۲۱)، و کاهش احتمال بروز "حملات قلبی" در زنان یائسه به کار میرود. با این حال، کارآزماییهای بالینی تصادفی شدهٔ بعدی به نتایج درهم آمیختهای رسیدهاند. بر اساس این کارآزمایی ها، با این که MHT منجر به کاهش تعداد شکستگی ها در خانمهای در حال درمان شده است، اما همچنین بعد از ۵ سال درمان MHT ترکیبی، افزایش خطر سرطان پستان (فصل ۱۹)، سکته مغزی، و ترومبوآمبولی وریدی گزارش شد و هیچ گونه تأثیری بر بروز بیماریهای کرونری قلب نداشت. اما در طول سالهای گذشته، ارزیابی مجددی از خطرات و مزایای MHT انجام شد. این بررسیهای جدیدتر نشان دادهاند که اثرات MHT بستگی به نوع رژیم هورمون درمانی مورد استفاده (ترکیب استروژن ـ پروژسترون در مقایسه با استروژن به تنهایی)، سن و وضعیت عوامل خطر فرد در هنگام شروع درمان، طول دورهٔ درمان، و احتمالاً دوز هورمون، فرمولاسیون و روش تجویز دارد. در حال حاضر مزایا و معایب را می توان به صورت زیر خلاصه کرد:

- ترکیب استروژن ـپروژسترون منجر به افزایش خطر سرطان پستان بعد از میانهٔ زمان ۵ تا ۶ سال می شود. بر عکس، تجویز استروژن به تنهایی در زنان که هستیرکتوی شدهاند منجر به کاهش مرزی خطر ابتلا به سرطان پستان شده است.
- محکن است که MHT اثـر حفاظتی در مقابل ایـجاد آترو اسکلروز و بیماری کرونری در زنان با سن کمتر از ۶۰ سال داشته باشد، اما در زنانی که در سن بالاتر درمان را شروع کردهاند این اثر حفاظتی دیده نمی شود. این اطلاعات از این نظریه حمایت میکند که محکن است روزنهٔ امید درمانی حیاتی ای در زمینهٔ اثرات مفاظتی در زنان جوان تر تا عروقی وجود داشته باشد. اثرات حفاظتی در زنان جوان تر تا حدودی بستگی به پاسخ گیرندههای استروژن در اندوتلیوم حدودی بستگی به پاسخ گیرندههای استروژن در اندوتلیوم سالم عروقی دارد. با ایـن حال نباید از MHT برای پیشگیری از بیماری قلبی عروقی و سایر بیماریهای مزمن استفاده کرد.
- MHT منجر به افزایش خطر سکتهٔ مغزی و ترومبوآمبولی و ریدی (VTE) شامل ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی میشود. افزایش VTE بیشتر در دو سال اول درمان و

آسیبشناسی پایه

	جدول ۵-۸ برخی واکنشهای نامطلوب شایع دارویی و عوامل آنها
عوامل اصلى أسيبرسان	واكنش
and the same of th	دیسکرازیهای خونی*
عوامل ضد نئوپلاستیک، سرکوبگرهای ایمنی، و کلرامفنیکل	گرانولوسیتو پنی، کم خونی آپلاستیک، پانسیت و پنی
پنیسیلین، متیل دوپا، کینیدین	کمخونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی
	جلدى
عوامل ضد نئوپلاستیک، سولفونامیدها، هیدانتوئینها، برخی از	کهیر، ماکول، پاپول، وزیکول، پتشی، درماتیت پوستهریز، بثورات دارویی
آنتیبیوتیکها، بسیاری از داروهای دیگر	ثابت، پیگمانتاسیون غیرطبیعی
	قلبى
تئوفيلين، هيدانتوئينها	آریتمیها
دوکسوروبیسین، دو نوروبیسین	کاردیومیوپاتی
	کلیوی
پنیسیلامین	گلومرولونفریت
آنتیبیو تیکهای اَمینوگلیکوزیدی، سیکلوسپورین، اَمفو تریسین B	نکروز حاد لولها <i>ی</i>
فناستين، ساليسيلاتها	بیماری لولهای ـ بینابینی همراه با نکروز پاپیلر
	ريوى
ساليسيلاتها	أسم
نیتروفورانتوئین	پنومونیت حاد
بوسولفان، نيتروفورانتوئين، بلئومايسين	فيبروز بينابينى
	کبدی
تتراسيكلين	تغییر چربی
هالوتان، ایزونیازید، استامینوفن	آسیب منتشر سلول کبدی
کلرپرومازین، استروژنها، عوامل ضدبارداری	كلستاز
	angas
پنىسىلىن	أنافيلا كسى
هيدرالازين، پروكائيناميد	سندرم لوپوس اریتماتو (لوپوس ناشی از دارو)
	دستگاه عصبی مرکزی
ساليسيلاتها	وزوز گوش و گیجی
داروهای ضد سایکوز فنو تیازینی	واکنشهای دیستونیک حاد و سندرم پارکینسونی
آرام <i>بخش</i> ها	سرکوب تنفسی
	* در حدود نیمی از مرگها وابسته به داروها اتفاق میافتد.

در زنانی که عوامل خطر دیگری مانند بی حرکتی و وضعیت انعقادپذیری (ناشی از جهشهای پروترومبین یا فاکتور V لیدن (فصل ۴)) دارند دیده می شود. این که آیا خطر VTE و سکته مغزی با تجویز پوستی کمتر از مصرف خوراکی استروژن است یا نه نیاز به بررسی بیشتر دارد.

همانطور که از این مباحث برداشت می شود، ارزیابی خطرات و فواید استفاده از MHT در زنان پیچیده است. برداشت کنونی

بدین صورت است که این داروها نقشی در درمان علایم یائسگی در اوایل یائسگی دارند اما نباید برای پیشگیری از بیماریهای مزمن از آنها استفاده کرد.

داروهای خوراکی ضدبارداری

هرچند دههها است که OCها مصرف میشوند، همچنان درباره بیخطربودن و اثرات ناخواسته آنها با یکدیگر اختلافنظر وجود دارد. این داروها تقریباً همیشه حاوی یک استرادیول صناعی و

مقادیر متغیری از یک پروژستین (OCهای مرکب) می باشند، اما تعداد کمی از فرآوردههای دارویی تنها حاوی پروژستینها هستند. در حال حاضر، OCهای تجویز شده نسبت به اشکال دارویی قبلی حاوی مقادیر کمتری از استروژنها (کمتر از μ وی در روز) بوده و آشکارا با اثرات جانبی کمتری مرتبط می باشند. از این رو، نتایج بررسیهای همه گیرشناختی را باید در زمینه مقدار دارو تفسیر کرد. به هر حال، شواهد معقولی جهت تأیید نتیجه گیری های زیر وجود دارند:

- کارسینوم بستان: عقیده غالب آن است که هنگامی که OC ها سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان نمی شوند.
- سرطان آندومتر و سرطان تخمدان: OCها اثر محافظتی در برابر این دو سرطان دارند.
- سرطان گردن رحم: در زنان آلوده به پاپیلوما ویروس، OCها خطر ابتلا به این سرطان را افزایش میدهند.
- ترومبو آمبولی: اکثر مطالعات نشان می دهند که OCها، از جمله اشکال جدیدتر با دوز پایین (حاوی کمتر از με استروژن)، به وضوح با ۳ تا ۶ برابر افزایش خطر بروز ترومبوز وریدی و ترومبوآمبولی ریوی همراهند، که به دلیل افزایش سنتز کبدی عوامل انعقادی رخ می دهد. در مورد OCهای جدیدتر "نسل سوم" که حاوی پروژستینهای صناعی هستند، مخصوصاً در زنانی که حامل جهش عامل V لیدن می باشند، ممکن است این خطر باز هم بیشتر باشد. به هر حال، با توجه به این عوارض، خطر ترومبوآمبولی مرتبط با استفاده از OC، ۲ تا ۶ برابر کمتر از ترومبوآمبولی م تبط با حاملگی است.
- بیماری قلبی عروقی: شک و تردید قابل ملاحظه ای درباره خطر بروز انفارکتوس میوکارد و آترواسکلروز در مصرف کنندگان OCها وجود دارد. به نظر می رسد که OCها در زنان زیر ۳۰ سال یا زنان مسن تری که سیگاری نیستند، خطر بیماری کرونری قلب را افزایش نمی دهند، اما این خطر در زنان سیگاری ۳۵ سال به بالا، دوبرابر است.
- آدنوم کبدی: ارتباط کاملاً مشخصی بین استفاده از OCها و این تومور خوشخیم به ویژه در زنان مسنتر که مدتهای طولانی از OCها استفاده کردهاند وجود دارد.

بدیهی است که، نظرات موافق و مخالف با مصرف OC را باید در زمینه قابلیت وسیع به کارگیری و پذیرش گسترده آنها به عنوان شکلی از پیشگیری بارداری که فرد را از آبستنیهای ناخواسته و خطرات ملازم با آنها مصون نگاه میدارد، مورد بررسی قرار داد.

استامينو فرن

در دوزهای درمانی، استامینوفن داروی مسکن و تببری است که بدون نیاز به نسخه خریداری شده و در کبد به گلوکورونید یا سولفات، کونژوگه می شود. حدود ۵٪ یا کمتر توسط P 450 به NAPQI (N- استیل -P- بنزوکوینومین) متابولیزه می شود با این حال در صورت مصرف دوزهای بسیار بالا، NAPQI تجمع یافته و به نکروز کبدی نواحی مرکز لوبی لوبهای کبد می انجامد. مكانيسم أسيب توسط NAPQI شامل (١) اتصال كووالانس به پروتئینهای کبدی و (۲) تخلیه گلوتاتیون می باشد (GSH). تخلیه GSH سلولهای کبدی را مستعد مرگ تـوسط اکسـیژن واکنشدهنده می سازد. فاصله دوز معمول درمانی (٠/۵mg) و دوز سمی (۲۵mg–۱۵) وسیع است و بهطور کلی استامینوفن داروی ایمنی محسوب می شود. با این حال مصرف بیش از اندازه در کودکان و اقدام به خودکشی با استفاده از استامینوفن به خصوص در انگلستان غیرشایع نیستند. مسمومیت با تهوع، استفراغ، اسهال و گاهی شوک و پس از چند روز، زردی آغاز می شود. افزایش دوز استامینوفن در مراحل ابتدایی با تجویز N-استیل سیستئین صورت می گیرد که GSH را ذخیره می کند. افزایش دوز جذب سبب نارسایی کبد می شود. نکروز مرکز لوبولی به کل لوبول منتقل شده و برای ادامه حیات، پیوند کبد الزامی است. در برخی بیماران اَسیب کلیوی همزمان نیز دیده می شود.

آسپرین (اسیر استیل سالیسیلیک)

مصرف بیش از حد ممکن است ناشی از بلع اتفاقی توسط کودکان کم سن و سال یا در بزرگسالان، به علت اقدام به خودکشی باشد. پیامدهای نامطلوب، عمدتاً متابولیک همراه باتعداد کمی تغییرات ریختشناختی میباشند. نخست آلکالوز تنفسی پدیدار شده و به دنبال آن اسیدوز متابولیک رخ میدهد که اغلب کشنده است. بلع مقادیر اندک تا حد ۴mg-۲ توسط کودکان یا ۲۰-۳۰m توسط بزرگسالان ممکن است کشنده باشد، اما زنده ماندن پس از بلع مقادیر پنج برابر بیشتر نیز گزارش شده است.

مسمومیت مزمن با آسپرین (سالیسیلیسم) ممکن است در اشخاصی که روزانه ۳mg یا بیشتر مصرف میکنند پدیدار شود، (معادل مقداری که برای درمان بیماریهای التهابی مزمن لازم است). سالیسیلیسم مزمن با سردرد، گیجی، وزوز گوش (تینیتوس) ، اشکال شنوایی، اغتشاش ذهنی، خواب آلودگی، تهوع، استفراغ و اسهال تظاهر میکند. تغییرات دستگاه عصبی مرکزی ممکن است به تشنج و اغما پیشروی نمایند. پیامدهای

ور سوءاستفاده داره ب	سوءاستفاده دارويي	در س	شايع	داروهای	جدول ۶-۸
----------------------	-------------------	------	------	---------	----------

هدف مولکولی	نمونه
گیرنده مخدر Mu (آگونیست)	هروئین،هیدرومورفون (Dilaudid)
	اکسیکدون
	متادون (Dolophine)
گیرنده GABA A (اَگونیست)	باربيتوراتها
	. تانول اتانول
	متاكوالن (''Quaalude'')
	گلوتتیمید (Doriden)
	اتكلروونيول (Placidyl)
ناقل دو پامین (اَنتاگونیست)	کوکائین
	أمفتامين
	۴و۳- متیلدی اکسی مت آمفتامین (MDMA- اکستازی)
گیرنده کانال گلوتامات NMDA (اَنتاگونیست)	فنسیکلیدن (PCP، گرد فرشته)
	کتامین
گیرندههای کانابینوئید CBI (آگونیست)	ماری جوانا
	حشيش
گیرنده نیکوتین استیلکولین (آگونیست)	فرآوردههای تنباکو
	لیسرژیک اسید دی اتیلامید (LSD)
	مسكالين
	پسیلوسیبین
	هدف مولکولی گیرنده مخدر Mu (آگونیست) گیرنده A (آگونیست) ناقل دوپامین (آنتاگونیست) گیرندههای سروتونین (سمیت) گیرنده کانال گلوتامات NMDA (آنتاگونیست) گیرندههای کانابینوئید CBI (آگونیست) گیرندههای کانابینوئید TBI (آگونیست) گیرنده نیکوتین استیلکولین (آگونیست) گیرندههای 5-HT ₂ سروتونین (آگونیست)

ریختشناختی سالیسیلیسم مزمن متغیرند. در بیشتر موارد یک گاستریت حاد فرساینده (فصل ۱۵) وجود دارد، که ممکن است خونریزی گوارشی نهفته یا آشکار ایجاد کرده و به زخم شدن معده منجر گردد. گرایش به خونریزی ممکن است همزمان با مسمومیت مزمن پدیدار شود، چرا که آسیرین سیکلواکسیژناز یلاکتی را به طور غیرقابل برگشت استیله کرده و توانایی ساختن ترومبوکسان A2 (یک فعال کننده تجمع یالاکتی) را مختل می کند. خونریزی به صورت پتشی ممکن است در پوست و احشاء درونی پدیدار شده و خونریزی از زخمهای معده ممکن است مفرط باشد.

مخلوطهای تجارتی ضد درد متشکل از آسیرین و فناستین ۲ یا متابولیت فعال آن، استامینوفن، اگر طی یک دوره زمانی چند ساله مصرف شوند، باعث نفریت توبولواینترسیشیل همراه با نکروز پاپیلر کلیه می شوند، که به نفروپاتی ناشی از داروهای ضددرد^۳ موسوم است (فصل ۱۳).

اسبب عوامل سمی غیر درمانی (سوءاستفاده دارویی)

سوءاستفاده دارویی عموماً به استفاده از ترکیبات تغییردهندهٔ ذهن که فراتر از حد طبیعی درمانی یا اجتماعی است، گفته

می شود. اعتیاد دارویی و استفادهٔ بیش از حد، از معضلات جدی به خطر اندازهٔ سلامت است. داروهای معمول مورد سوءاستفاده در جدول ۶-۸ فهرست شدهاند. در اینجا به شرح در مورد کوکائین، هروئین و ماری جوانا و به طور مختصر سایر داروها مي پردازيم.

كوكائين

در سال ۲۰۱۴، سازمان ملی ارزیابی استفاده از داروها و سلامتی تخمین زد که ۱/۵ میلیون استفاده کننده از کوکائین در ایالات متحده وجود دارد که حدود ۱۵٪ تا ۲۰٪ آنها از "کراک^۴" کوکائین استفاده می کنند. بیشترین سوءاستفاده در بالغین ۱۸ تا ۲۵ سال است، که گزارش می شود ۱/۴٪ آنها در یک ماه گذشته از كوكائين استفاده كردهاند. كوكائين، ألكالوئيدي استخراج شده از برگهای گیاه کوکا 0 ، معمولاً به شکل یک گرد محلول در آب (یعنی هیدروکلرید کوکائین) تهیه میشود، اما هنگامی که در کوچه و خیابان فروخته می شود، به وفور با پودر طلق، لاکتوز، یا

²⁻ phenacetin

³⁻ analgesic nephropathy

⁴⁻ crack

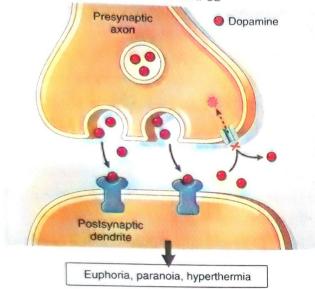
⁵⁻ coca

سایر موادی که ظاهرشان شبیه کوکائین است رقیق می شود. تبلور آلکالوئید خالص از هیدروکلرید کوکائین تکههای درشت کراک را ایجاد می نماید (که به علت صدای ترک خوردگی یا ترکیدنی که هنگام گرم کردن آن ایجاد می شود چنین نامیده می شود). اثرات فارماکولوژیک کوکائین و کراک یکسانند، اماکراک بسیار قویتر است. می توان آنها را از راه بینی بالا کشید، پس از مخلوط کردن با توتون کشید، بلعید، یا به صورت زیرپوستی یا درون سیاهرگی تزریق نمود.

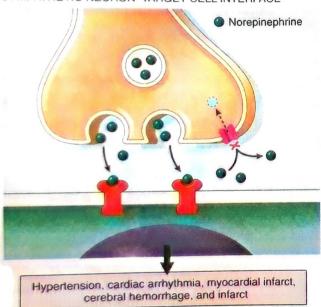
کوکائین یک سرخوشی شدید ایجاد می نماید و محرک است، که این امر آن را به یکی از اعتیاد آور ترین مواد مخدر تبدیل می سازد. حیوانات آزمایشگاهی برای به دست آوردن این ماده مخدر، اهرمی را بیش از ۱۰۰۰ بار فشار خواهند داد و برای به دست آوردن دارو از خوردن و آشامیدن صرفنظر خواهند کرد. در مصرف کنندگان کوکائین، هرچند وابستگی جسمی رخ نمی دهد، اما علائم روانی ترک شدید است. میل شدید، به خصوص در چند ماه اول بعد از ترک حاد است و می تواند تا سال ها رخ دهد. استعمال حاد مقادیر بالای کوکائین سب تشنج، سال ها رخ دهد. است می شود. موارد زیر از مهم ترین تظاهرات مسمومیت با کوکائین، هستند.

• اثرات قلبي عروقي. وخيم ترين اثرات جانبي جسمي مصرف کوکائین به اثرات حاد آن بر دستگاه قلبی ـ عروقی مربوط است که به صورت یک عامل مقلد سمیاتیک بر این دستگاه اثر می کند (شکل ۱۲-۸). کوکائین به صورت یک عامل سمپاتومیمتیک، هم در دستگاه عصبی مرکزی (که در آنجا، برداشت مجدد دویامین رامسدود مینماید) و هم در پایانههای عصبی آدرنرژیک (که در آن جا هم برداشت مجدد اپینفرین و هم برداشت مجدد نوراپینفرین را مسدود میکند، در حالی که رهاسازی پیشسیناپسی نورایی نفرین را تحریک می نماید) عمل می کند. اثر خالص عبارت است ازانباشت این دو نوروترانسمیتر در سیناپسها، که این امر به تحریک بیش از حد، که به صورت تاکی کاردی و افزایش فشار خون و تنگی عروق محیطی تظاهر می کند، منجر می شود. کوکائین باعث ایسکمی میوکارد هم می شود، که اساس آن چند عاملی است. کوکائین باعث تنگی سرخرگ کرونر شده، از طریق تسهیل تجمع پلاکتی تشکیل ترومبوز را تسریع می کند. گرفتگی رگهای کرونر که توسط كوكائين القاء مى شود، با سيگاركشيدن افزايش مىيابد. بدین ترتیب، از یک سو، کوکائین از طریق کنش مقلد سمپاتیک خود، نیاز میوکارد را به اکسیژن افزایش میدهد و از سوی دیگر، جریان خون کرونر را کاهش میدهد و بدین ترتیب صحنه را برای بروز ایسکمی میوکارد که ممکن است

CENTRAL NERVOUS SYSTEM SYNAPSE



SYMPATHETIC NEURON-TARGET CELL INTERFACE



شبکل ۱۲-۸ اثر کوکائین بر انتقال عصبی. این ماده مخدر برداشت مجدد انتقالدهندههای عصبی دوپامین و نوراپی نفرین در دستگاه عصبی مرکزی و محیطی را مهار میکند.

به انفارکتوس میوکارد منجر شود آماده می سازد. کوکائین، علاوه بر اثرات مخربش بر اکسیژن رسانی به میوکارد، همچنین می تواند از طریق افزایش فعالیت سمپاتیک و نیز از طریق ایجاد از هم گسیختگی در انتقال طبیعی یونها (Na+,K+,Ca²⁺) در میوکارد، باعث بروز آریتمیهای

کشنده شود. این اثرات سمی لزوماً وابسته به مقدار نیستند، و یک رویداد کشنده ممکن است در کسی که برای اولین بار مصرف میکند، با مقداری که یک مقدار معمول تغییردهنده خلق است، رخ دهد. موارد زیر برخی از تظاهرات مسمویت حاد با کوکائین می باشند.

- اثرات مربوط به CNS. شایعترین یافته در دستگاه عصبی مرکزی افزایش دمای بدن (که تصور می شود به علت اختلال در مسیرهای دوپامینرژیک کنترلکننده دمای بدن باشد) و تشنج است.
- اثر بر جنین. در زنان باردار، کوکائین سبب کاهش جریان خون جفت، هیپوکسی جنین و سقط خودبهخودی می شود. تکامل عصبی در جنین زنان باردار که به طور مزمن در معرض سوءمصرف دارویی هستند. دچار اختلال می شود.
- سوءمصرف مزمن از کوکائین. سوءمصرف مزمن سبب (۱) سوراخ شدگی دیواره بینی در معتادین تدخینی (۲) کاهش ظرفیت انتشار ریوی در معتادین تدخینی و (۳) ایجاد کاردیومیوپاتی اتساعی میشود.

هروئين و ساير اپيوئيرها

هروئین یک ماده شبه افیونی اعتیاد آور است که ارتباط نزدیکی با مورفین داشته و از گیاه خشخاش به دست می آید. اثرات هروئین زیانبارتر از کوکائین است؛ با این حال تخمین زده می شود که تقریباً ۴ میلیون نفر در ایالات متحده حداقل یک بار هروئین را استفاده کردهاند، و در سال ۲۰۱۲ بالغ بر ۶۵۰٫۰۰۰ نفر این دارو را در زمانی در طول سال استفاده کردهاند. این ماده در کوچه و خیابان به صورت رقیق شده با یک عامل [دیگر]، اغلب طلق یا كينين، فروخته مي شود؛ بنابراين، حجم مقدار مصرفشده نه تنها متغير است بلكه معمولاً براى خريدار نيز نامعلوم مىباشد؛ اين هروئين، همراه با هر گونه مواد آلوده كننده، معمولاً توسط خود فرد و به صورت داخل وریدی یا زیرپوستی تجویز می شود. اثرات أن متغير بوده و شامل سرخوشي، توهم، خوابالودگي و أرامبخشي مع باشند. هروئين دامنه گستردهاي از اثرات نامطلوب جسمی دارد که به عوامل زیر مربوط می شوند: (۱) کنش فارماکولوژیک این عامل، (۲) واکنش هایی که نسبت به عوامل رقیق کننده یا آلوده کنندهها بروز می کنند، (۳) واکنش های افزایش حساسیت نسبت به دارو یا مواد تقلبی مخلوط شده با آن و (۴) بیماری هایی که فرد به عنوان بخشی از عوارض استفاده از سوزن به آنها مبتلا می شود. برخی از مهم ترین عوارض جانبی هروئین موارد زیر هستند:

• مرگ ناگهانی. که معمولاً مربوط به مصرف بیش از حد میباشد، خطری همیشگی است، چرا که خلوص دارو عموماً

نامعلوم بوده و ممکن است از ۲٪ تا ۹۰٪ متغیر باشد. میزان مرگومیر سالانه در مصرفکنندگان مزمن ایالات متحده بین ۳-۱٪ تخمین زده میشود. مرگ ناگهانی همچنین ممکن است در صورتی که تحمل به این دارو، که به مرور زمان ایجاد شده است، از دست برود (مثلاً در خلال یک دوره زندان) رخ دهد. مکانیسمهای مرگ شامل سرکوب شدید تنفسی، آریتمی و ایست قلبی، و خیز شدید ریوی میباشند.

- بیماری ربوی. شامل خیز، آمبولی عفونی، آبسه ریه، عفونتهای فرصتطلب، و گرانولومهای جسم خارجی ناشی از طلق و سایر مواد تقلبی مخلوط شده میباشند. هر چند گرانولومها عمدتاً در ریه رخ میدهند، اما گاهی در دستگاه تک هستهای بیگانهخوار، به ویژه در طحال، کبد و گرههای لنفی که اندامهای فوقانی را زهکشی میکنند، یافت میشوند. بررسی تحت نور قطبی شده، اغلب بلورهای به دام افتاده طلق را، که گاهی در درون سلولهای غول آسای جسم خارجی محصور میباشند، بارزتر میسازد.
- عفونت. عوارض عفونی شایع هستند. چهار محلی که از همه بیشتر مبتلا می شوند عبارتند از پوست و بافت زیر پوستی، دریچههای قلب، کبد، و ریهها. در یک بررسی انجام شده بر روی معتادین پذیرش شده در بیمارستان، بیش از ۱۰٪ از آنها آندوکاردیت داشتند، که اغلب شکل متمایزکنندهای که دریچههای طرف راست قلب، به ویژه دریچه سهلتی، را درگیر می کند به خود می گیرد. اکثر موارد توسط استافیلوکوک طلایی ایجاد می شوند، اما قارچها و تعداد زیادی از سایر ارگانیسهها نیز دخیل دانسته شدهاند. هپاتیت ویروسی شایع ترین عفونت در میان معتادین بوده و از طریق استفاده لاقیدانه و شریکی از سوزنهای آلوده کسب می شود. در ایالات متحده این عمل همچنین به میران بسیار بالایی از بروز سندرم کمبود اکتسابی ایمنی (ایدز) در معتادین به مواد مخدر منجر شده است.
- ضایعات پوستی. احتمالاً فراوانترین علامت نمایانگر اعتیاد به هروئین میباشند. تغییرات حاد شامل آبسهها، سلولیت، و زخم شدگیهای ناشی از تزریقات زیرپوستی میباشند. تشکیل جوشگاه در محل تزریقات، هیپرپیگمانتاسیون روی سیاهرگهایی که معمولاً مورد استفاده قرار میگیرند، و سیاهرگهای ترومبوزشده نشانههای معمولی تلقیحهای مکرر داخل وریدی هستند.
- بیماری کلیوی. خطری نسبتاً شایع است. دو شکلی که با

بیشترین فراوانی دیده میشوند آمیلوئیدوز (عموماً ثانویه به عفونتهای پوستی) و گلومرولواسکلروز کانونی میباشند، و هر دوی آنها باعث پروتئینوری شدید و سندرم نفروتیک می گردند.

در تعدادی از ایالات آمریکا، معرف تفریحی قاری جواناً قانونی اعلام شده است و به نظر میرسد گه ایالات دیگری نیز از این قانون پیروی کنند؛ بنابراین، موقعیت آن به عنوان یک داروی غیر مجاز زیر سوال رفته است.

مارى جوانا

ماری جوانا، یا "پات\"، متداولترین داروی غیرقانونی است که مصرف می شود. آنچنان که در سال ۲۰۱۴ تخمین زده شد که ۲۲/۲ میلیون نفر (۷٪ از جمعیت) در یک ماه گذشته از ماری جوانا استفاده کرده اند. مصرف تفریحی ماری جوانا در چند ایالت در امریکا قانونی اعلام شده است، و به نظر می رسد که ایالتهای دیگری نیز تمایل به پیروی دارند؛ بنابراین وضعیت ایالتهای دیگری نیز تمایل به پیروی دارند؛ بنابراین وضعیت این ماده به عنوان یک داروی غیرقانونی زیر سؤال رفته است.

این ماده از برگهای گیاه cannabis sativa (شاهدانه)، که حاوی مـاده روانگـردان $^{\circ}$ - تتراهیدروکانابینول (THC) میباشند، ساخته میشود. هنگامی که ماریجوانا تدخین میشود، حدوداً ۵ تا ۱۰ درصد از آن جذب میشود؛ علیرغم بررسیهای متعدد، این سوال اصلی که آیا این ماده اثرات نامطلوب دیرپای جسمی و کارکردی دارد یا خیر، همچنان حل نشده باقیمانده است. برخی از اثرات نامطلوب روایت شده ممکن است واکنشهایی آلرژیک یا ایدیوسنکراتیک بوده یا اینکه ممکن است احتمالاً بیشتر مربوط به مواد آلوده کننده موجود در فرآوردههای آن باشند تا به اثرات فارماکولوژیک ماری جوآنا. از سوی دیگـر، دو اثـر سـودمند THC عبارتند از توانایی آن در کاستن از فشار درون چشمی در گلوکوم و مقابله با تهوع صعبالعلاج ثانویه به شیمی درمانی سرطان.

پیامدهای کارکردی و عضوی مصرف ماری جوانا در دستگاه عصبی مرکزی بیش از همه مورد بررسی قرار گرفته اند. بدیهی است که مصرف ماری جوآنا، ادراک حسی را تحریف کرده و هماهنگی حرکتی را مختل می سازد، اما این اثرات حاد عموماً ظرف ۴ تا۵ ساعت ناپدید می شوند. در صورت ادامه مصرف، این تغییرات ممکن است تا حد اختلال شناختی و روانی ـ حرکتی، از قبیل ناتوانی در تخمین وقت، سرعت و مسافت، پیشروی نمایند. در میان نوجوانان، این قبیل تغییرات اغلب به بروز سوانح رانندگی منجر می شوند. ماری جوآنا ضربان قلب و گاهی

فشارخون را افزایش می دهد و سبب ایجاد آنژین در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونری قلب می شود.

ریهها از طریق تدخین مزمن ماری جوانا مبتلا می شوند؛ لارنژیت، فارنژیت، برونشیت، سرفه و گرفتگی صدا، و نشانههای شبیه اَسم، به همراه انسداد خفیف اما قابل توجه راههای هوایی، همگی شرح داده شدهاند. در مقایسه با یک سیگار حاوی توتون، کشیدن یک سیگار حاوی ماری جوانا، سه برابر افزایش در مقدار قطران استنشاق شده و احتباسیافته در ریهها ایجاد می کند. احتمالاً بیشتربودن حجم پکهایی که زده می شود، استنشاق عمیق تر، و نگه داشتن نفس به مدت طولانی تر، مسئول بروز این افزایش می باشند.

سایر داروهای غیرقانونی

تنوع داروهایی که به وسیله افراد طالب "تجربههای جدید" مورد استفاده قرار می گیرند، خارج از حد تصور است. دامنه این داروها از محرکها، داروهای مضعف و مسکنها تا توهمزاها متغیر است. در ایــــن مــیان مــیتوان بــه PCP [۱- (۱- فنیل سیکلوهگزیل)] یا فن سیکلیدین و کتامین (ماده ضد درد)، فنیل سیکلوهگزیل)] یا فن سیکلیدین و کتامین (ماده ضد درد)، الکی (لیسرژیک اسید دی اتیلامید که مهمترین ماده توهمزا است)، اکستازی (MDMA، ۴و۳-متیلن دی اکسی مت آمفتامین) و اکسی کدون (یک مخدر) اشاره کرد. از آنجا که این داروها بدون هرگونه قاعده خاصی مصرف می شوند و ترکیبات مورد استفاده آنها بسیار متغیر است، اطلاع زیادی از اثرات سوء درازمدت آنها وجود ندارد، در واقع LSD اثرات غیرقابل پیش بینی بر خلق، اعاطفه و تفکر دارد که گاهی منجر به رفتار خطرناک و عجیب و غریب می شود. استفاده مزمن از اکستازی، سروتونین CNS را کاهش می دهد و باعث اختلال خواب، افسردگی، اضطراب و رفتار تهاجمی می شود.

خلاصه

آسیب دارویی

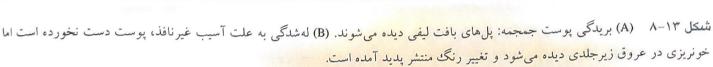
- آسیب دارویی توسط داروهای دارای نقش درمانی (واکنش سوء دارویی) یا عوامل غیر دارویی (سوءمصرف دارویی) ایجاد میشود.
- عوامل ضدسرطانی، تتراسیکلینهای بلنداثر و سایر آنتیبیوتیکها، درمان جایگزینی هورمون (HRT) و ضدبارداریهای خوراکی (OC)، استامینوفن و

²⁻ Δ⁹-tetrahydrocannabinol

¹⁻ pot

³⁻ idiosyncratic





ضربه مكانيكي

آسپیرین از شایع ترین داروهای مورد استفادهاند. HRT خطر سرطان تخمدان و پستان و ترومبو آمبولی را افزایش میدهد اما برای بیماری ایسکمیک قلبی نقش محافظت کننده ندارد. OC ها در بـرابـر سـرطان اندومتر و تخمدان نقش محافظت كننده دارند اما خطر ترمبوز آمبولی و آدنوم کبد را افزایش میدهند.

مصرف مقدار زياد استامينوفن سبب نكروز مركز لبولي کبد میشود که به نارسایی کبد میانجامد. می توان از مسمومیت زودرس توسط عوامل که GSH را ذخیره می کنند، جلوگیری نمود. آسپیرین تولید ترومبوکسان A2 را مهار کرده و سبب زخم معده و خونریزی شود.

شایع ترین داروهای مورد سوءاستفاده عبارتند از آرامبخش ـ خـواب آورها (باربیتوراتها، اتانول)، محرکهای سایکوموتور (کوکائین، آمفتامین، اکستازی)، خواب آورهای مخدر (هروئین، متادون، ا كسيىكدون)، تـوهمزاهـا (LSD، مسكالين) و کانابینوئیدها (ماریجوانا، حشیش).

أسيب توسط عوامل فيزيكي

اسیب ایجادشده توسط عوامل فیزیکی به مقولههای زیر تقسیم بندي مي شود: ضربه مكانيكي، أسيب حرارتي، أسيب الكتريكي، و آسیب ایجاد شده توسط پرتو یونیزه کننده. هریک از موارد به طور جداگانه شرح داده خواهند شد.

نیروهای مکانیکی ممکن است به چندین طریق ایجاد آسیب نمایند. نوع آسیب بستگی دارد به شکل شییء، مقدار انرژی تخلیه شده در لحظه برخورد، و بافتها یا اندامهایی که متحمل این برخورد میشوند. صدمات استخوان و سر منجر به آسیب منحصر به فردی شده و در جای دیگری مورد بحث قرار <mark>میگیرند (فصل ۲۳)</mark>. همه بافتهای نرم به گونهای یکسان در برابر نیروهای مکانیکی واکنش نشان میدهند و الگوهای آسیب را میتوان در پنج اصطلاح خلاصه کرد: ساییدگی، کوفتگی، پارگی، زخم برش یافته و زخم سوراخ شده (شکل ۱۳–۸).

ريختشناسي

ساییدگی۱ زخمی است که در اثر خراشیدن یا مالش ایـجاد شده و منجر به کندهشدن لایه سطحی میگردد. ساییدگیهای پوستی ممکن است تنها لایه اپیدرمی را بکنند. **کوفتگی ^۲ یا کبودشدگی، زخمی است که معمولاً توسط** یک شیء کند ایجاد میشود و با آسیب به رگهای خونی و نشت خون به خارج از رگها و به درون بافتها مشخص میشود. **پارگی^۳ یک شکاف یا کشیدگی مخرب بافتی** میباشد که از طریق اعمال نیرو توسط یک شیثی کند ایجاد میشود. برخلاف بریدگی، اکثر پارگیها رگهای خونی پلزننده سالم و لبههایی مضرس و نامنظم دارند. زخم برشیافته ^۴ زخمی است که توسط یک وسیله تیز ایجاد

²⁻ contusion

⁴⁻ incised wound

^{1 -} abrasion

³⁻ laceration

می شود. رگهای خونی که از محل زخم عبور می کنند آسیب دیده اند. زخم سوراخ شده ^۱ توسط یک وسیله باریک و دراز ایجاد شده و هنگامی که این وسیله بافت را سوراخ و در آن رخنه می کنند نافذ ^۲، نامیده می شود، که می تواند در صورتی که بافت را طی کند، یک زخم خروجی نیز ایجاد کند. زخم گلوله شکل خاصی از زخم سوراخ شده است که ویــر گیهای مــتمایز کننده ای را (کـه بـرای آسیب شناسی پـر شکی قـانونی حائز اهـمیت می باشند) از خود نشان پـر شکی قـانونی حائز اهـمیت می باشند) از خود نشان می دهد. مثلاً، زخم ناشی از گلوله ای که از فاصله نـزدیک شده است سوختگیهای ناشی از باروت از خود به جا می گذارد، در حالی که گلوله شلیک شده از ۱ یا ۲ متر (۴ جا می گذارد، در حالی که گلوله شلیک شده از ۱ یا ۲ متر (۴

یکی از فراوانترین علل آسیب مکانیکی تصادف وسایل نقلیه است؛ آسیبهای متحمله نوعاً ناشی از موارد زیر میباشند (۱) برخورد راننده یا سرنشین به قسمتی از فضای داخلی وسیله نقلیه یا برخورد شیییء که در هنگام تصادف وارد قسمت سرنشین میشود (از قبیل موتور)، به راننده یا سرنشین؛ (۲) پرتشدن راننده یا سرنشین به بـیرون از وسیله نقلیه؛ یا (۳) بـه دام افتادن راننده یا سرنشین در یک وسیله نقلیهای که در حال سوختن است. طرح آسیب مربوط می شود به اینکه آیا یکی از این سه مکانیسم یا همه آنها در کار میباشند یا خیر. مثلاً، در یک تصادف شاخ به شاخ، یکی از شکلهای شایع آسیب متحمله توسط رانندهای که کمربند ایمنی نبسته است عبارت است از ضربه به سر (برخورد با شیشه جلوی خودرو)، سینه (برخورد با میل فرمان)، و زانوها (برخورد با داشبورد). تحت این شرایط، آسیبهای شایع سینه عبارتند از شکستگیهای جناغ و دندهها، کوفتگیهای قلبی، پارگیهای آئورت، و (با شیوع کمتر) پارگیهای طحال و کبد. بدین ترتیب، در مراقبت از قربانی یک تصادف رانندگی، لازم است به خاطر داشته باشیم که سایبدگیها، کوفتگیها، و پارگیهای سطحی اغلب با زخمهای داخلی مشابهی همراه میباشند. در واقع، در بسیاری از موارد شواهد بيروني آسيب وخيم دروني اصلاً وجود ندارند.

آسيب حرارتي

هم گرمای بیش از حد و هم سرمای بیش از حد از علل مهم آسیب میباشند. سوختگیها بسیار شایع بوده و اول مورد بحث قرار میگیرند؛ به دنبال آن بحث مختصری درباره هیپرترمی و هیپوترمی ارائه میشود.

سوفتگی های هرارتی

در ایالات متحده، سوختگیها سالانه باعث ۲۵۰۰ مورد مرگ در هر سال شده و منجر به بستریشدن بیش از ۱۰ برابر این تعداد در بیمارستان میشوند. بسیاری از قربانیان کودک هستند، که دچار سوختگی با مایعات داغ میشوند. خوشبختانه از سالهای دهه ۱۹۷۰ تاکنون کاهش چشمگیری هم در میزان مرگومیر و هم در طول مدت بستریشدن در بیمارستان دیده شده است. این پیش آگهی بهبودیافته ناشی از درک بهتر اثرات عمومی سوختگی وسیع و کشف راههای بهتر جهت پیشگیری از عفونت زخم و تسهیل التیام سطوح پوستی میباشد.

اهمیت بالینی سوختگیها به عوامل مهم زیر بستگی دارد:

- عمق سوختگی
- درصد سطح درگیر بدن
- وجود احتمالی آسیبهای داخلی در اثر استنشاق بخارات داغ و سمی
- سرعت و کارآیی درمان، به ویژه برقراری تعادل مایعات و الکترولیتها و پیشگیری یا مهار عفونتهای زخم

یک سوختگی تمام ضخامت مستلزم تخریب کامل اپی درم و درم، همراه با از دست رفتن ضمائم پوستی که می توانستند یا خته هایی برای باز سازی اپی تلیال فراهیم سازند، می باشد. سوختگی های درجه سوم و درجه چهارم هردو در این مقوله دارند. در سوختگی های جزئی از ضخامت، دست کم قسمت های عمیقتر ضمائم درم مصون می مانند. سوختگی های جزئی از ضخامت شامل سوختگی های درجه اول (فقط در گیری اپی تلیال) و سوختگی های درجه دوم (هم اپی درم و هم درم سطحی) می باشند.

اريختشناسي

در ظاهر، سوختگیهای تمام ضخامت، سفید رنگ یا سوخته، خشک و فاقد حس (به علت تخریب پایانه عصبی) میباشند، در حالی که سوختگیهای جزئی، بر حسب عمق، صورتی رنگ یا خالدار همراه با تاول بوده و دردناک هستند. از نظر بافت شناختی، بافت مرده نشان دهنده نکروز انعقادی است؛ بافت زنده مجاور به سرعت انباشت سلولهای التهابی و بروز اگزودای قابل ملاحظه پیدا می کند. علیرغم بهبود مداوم در درمان، هرگونه سوختگی که از علیرغم بهبود مداوم در درمان، هرگونه سوختگی که از مقی، سطح تام بدن تجاوز نماید، چه سطحی و چه عمقی،

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

وخیم و بالقوه کشنده است. در سوختگیهایی که بیش از ۲۰٪ سطح بدن را درگیر میکنند، جابهجایی سریع مایعات بدن به درون بخشهای بینابینی، هم در محل سوختگی و هم به طور عمومی، وجود دارد که ممکن است به بروز شود. از شوک ناشی از کاهش حجم خون (فصل ۳) منجر شود. از آنجایی که پروتئین موجود در خون وارد بافت بینابینی شده و از دست می رود، خیز فراگیر، شامل خیز ریوی، ممکن است شدید شود.

یک مسئله مهم دیگر در بیمارانی که دچـار سـوختگی هستند، درجه آسیب به راههای هوایی وریههاست. آسیب **استنشاقی** در افرادی که در ساختمانهای در حال سـوختن به دام میافتند، فراوان بوده و ممکن است از اثر مستقیم گرما بر دهان، بینی و راههای هوایی فوقانی یا از استنشاق هوای داغ یا گازهای مـوجود در دود نـاشی شـود. گـازهای محلول در آب از قبیل کلر، اکسیدهای گوگرد، و آمونیاک ممکن است (به ویژه در راههای هوایی فوقانی) با آب واكنش دهند تا اسيد يا قليا ايجاد كرده، و توليد التهاب و تورم (که ممکن است به انسداد ناقص یا کامل راه هوایی منجر شود) نمایند. احتمال رسیدن گازهای محلول در چربی از قبیل اکسید نیترو و فرآوردههای پلاستیکهای در حال سوختن به راههای هوایی عمیقتر بیشتر است، که این امر ایجاد پنومونیت میکند. بر خلاف شوک، که ظرف چند ساعت پدیدار می شود، تظاهرات ریوی ممکن است به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت ظاهر نشوند.

نارسایی دستگاههای عضوی که در اثر سپسیس ناشی از سوختگی ایجاد میشود، همچنان علت عمده مرگ در بیماران دچار سوختگی است. محل سوختگی برای رشد میکروارگانیسمها دلخواه است؛ سرم و خردهریزه، مواد مغذی را فراهم میسازند، و آسیب ناشی از سوختگی جریان خون را دچار لطمه میسازد، که این امر جلوی باسخهای مؤثر التهابی را میگیرد. شایعترین عامل آسیب رسان سودومونا آئروژبنوزای فرصت طلب است، اما سوشهای مقاوم به آنتیبیوتیک سایر باکتریهای شایع کسبشده در بیمارستان (از قبیل استافیلوکوک طلایی) و قارچها (به ویژه گونه کاندید۱) نیز ممکن است دخیل باشند. به علاوه، دفاعهای سلولی و هومورال علیه عفونتها دچار لطمه شده، و کارکرد لنفوسیتها و بیگانهخوارها، هردو، مختل میشوند. گسترش مستقیم باکتریمیک و رهاشدن مختل میشوند. گسترش مستقیم باکتریمیک و رهاشدن مواد سمی از قبیل آندوتوکسین از محل موضعی پیامدهای

وخیمی ایجاد میکنند. پنومونی یا شوک سپتیک همراه با نارسایی کلیه و/یا سندرم زجر حاد تنفسی (ARDS) (فصل ۱۳) شایع ترین عواقب وخیم هستند.

یک اثر فیزیوپاتولوژیک بسیار مهم دیگر سوختگیها عیبارت است از پیدایش یک حالت افزایش متابولیسم همراه با ازدسترفتن بیش از حد گرما و افزایش نیاز به حمایت تغذیهای. برآورد میشود که هنگامی که بیش از ۴۰٪ از سطح بدن دچار سوختگی شود، میزان متابولیسم در حالت استراحت ممکن است به دو برابر میزان طبیعی

هيير ترمي

قرارگیری طولانی در معرض دماهای بالای محیطی می تواند منجر به بروز کرامپهای ناشی از گرما، از حال رفتگی ناشی از گرما 4 و گرمازدگی 0 شود.

- کرامپهای ناشی از گرما^۶ در اثر ازدسترفتن الکترولیتها از طریق تعریق ایجاد می شوند. کرامپ ماهیچههای ارادی، معمولاً در ارتباط با ورزش شدید، شاه علامت آنهاست. مکانیسمهای اتلاف گرما قادر به حفظ دمای مرکزی طبیعی بدن هستند.
- ازحال رفتگی ناشی از گرما، احتمالاً شایعترین سندرم هیپرترمی است. شروع آن ناگهانی و با از پاافتادگی و ضعف همراه است. این حالت ناشی از ناتوانی دستگاه قلبی عروقی در جبران کاهش حجم، که ثانویه به کاهش آب است، میباشد. پس از یک دوره ازحال رفتگی، که معمولاً کوتاه است، تعادل به طور خودبهخودی مجدداً برقرار می شود.
- گرمازدگی با دماهای بالای محیطی و رطوبت بالا مرتبط است. مکانیسمهای تنظیمکننده حرارت از کار میافتند، تعریق متوقف میشود، و دمای مرکزی بدن بالا میرود. از نظر بالینی، وجود دمای رکتال $^{\circ}$ (۴۱/۱ $^{\circ}$) یا بالاتر یک علامت پیش آگاهانه $^{\circ}$ وخیم قلمداد میشود، و میزان مرگ ومیر برای این قبیل بیماران متجاوز از $^{\circ}$ است. مرگ ومیر برای این قبیل بیماران متجاوز از $^{\circ}$ است. مکانیسم زمینهای عبارت است از گشادی عروقی چشمگیر

¹⁻ hypovolemic shock

^{2 -} acute respiratory distress syndrome

³⁻ hyperthermia

⁴⁻ heat exhaustion

^{5 -} heat stroke

⁶⁻ heat cramps

⁷⁻ prognostic

و فراگیر محیطی همراه با انباشت خون در محیط و کاهش حجم مؤثر خون در گردش. نکروز ماهیچهها و میوکارد ممکن است رخ دهد. آریتمیها، انعقاد منتشر درون عروقی، و سایر اثرات عمومی شایع میباشند. افراد مسن، افراد سالمی که متحمل تنش شدید جسمی میشوند (شامل ورزشکاران کم سن و سال و سربازان جدید ارتش)، و مبتلایان به بیماری قلبی ـ عروقی کاندیدهای عمده برای گرمازدگی هستند.

هیپرترمی بدخیم، گرچه به نظر مشابه میرسد، اما در اثر مواجهه با دمای بالا به وجود نمی آید. این حالت، بیماری ژنتیکی است که در اثر جهشهای ژنهایی مانند RYRI به وجود می آید. این ژن، سطوح کلسیم را در سلولهای عضلات اسکلتی کنترل می کند. در افراد مبتلا، مواجهه با بی حس کنندههای خاصی در طول جراحی ممکن است منجر به افزایش سریع سطوح کلسیم در عضله اسکلتی شود، که به نوبهٔ خود منجر به سفتی عضلانی و افزایش تولید گرما می شود. هیپرترمی حاصله، در صورت عدم درمان میزان مرگومیر حدود ۸۰٪ دارد، اما در صورتی که درمان میزان مرگومیر حدود ۸۰٪ دارد، اما در صورتی که مشکل تشخیص داده شده و شل کنندههای عضلانی به سرعت تجویز شوند، این درصد به ۵٪ کاهش می یابد.

هييو ترمي

قرارگیری طولانی در معرض دمای پایین محیطی منجر به بروز هیپوترمی می شود، وضعیتی که به فراوانی بسیار در افراد بیخانمان دیده می شود. وجود رطوبت بالا در سرما، خیس بودن بیاسها و گشاد شدگی رگهای خونی سطحی در نتیجه مصرف الکل، پایین آمدن دمای بدن را تسریع می نمایند. در حدود \P° [$\Upsilon^{\prime}/\Upsilon^{\circ}$]، از دست رفتن هشیاری رخ می دهد، و به دنبال آن برادی کاردی و فیبریلاسیون دهلیزی در دماهای مرکزی پایین تر رخ می دهد.

سردشدن یا یخزدگی سلولها و بافتها به دو طریق باعث اسیب می شود:

- اثرات مستقیم احتمالاً با میانجی گری جابه جایی های فیزیکی در درون سلول ها و غلظت های بالای نمک ها که لازمه تبلور آب درون سلولی و برون سلولی است صورت می پذیرند.
- اثرات غیرمستقیم از طریق تغییرات گردش خون اعمال می شوند. برحسب سرعت افت دما و مدت این افت، سرد شدگی که به آهستگی پدیدار شود ممکن است باعث تنگی رگی و افزایش نفوذپذیری گردد، که این امر به بروز تغییرات خیزدار منجر می شود. چنین تغییراتی تیپیک «پای سنگر» آ

میباشند. این وضعیت در سربازانی که در طول جنگ جهانی اول (۱۹۱۸–۱۹۱۴)، مدت زمانی طولانی در سنگرهای پر از آب گذرانده بودند دیده شد که مکرراً دچار گانگرن میشدند که منجر به آمپوتاسیون میشد. یا اینکه، با افتهای ناگهانی و سریع در دما که دیرپا باشند، تنگی رای و افزایش ویسکوزیته خون در منطقه موضعی ممکن است باعث آسیب ایسکمیک و تغییرات تخریبی در اعصاب محیطی گردند. در این وضعیت، آسیب رگی و افزایش نفوذپذیری همراه با تشکیل اگزودا تنها پس از آن که دما شروع به بازگشت به حد طبیعی کرد آشکار میشوند. با این حال، طی دوره ایسکمی، تغییرات هیپوکسیک و انفارکتوس بافتهای مبتلا ممکن است پدیدار شوند (مثلاً، گانگرن بافتهای مبتلا ممکن است پدیدار شوند (مثلاً، گانگرن انگشتان پا یا خود پا از مچ به پایین).

آسيب الكتريكي

آسیبهای الکتریکی، که ممکن است منجر به مرگ شوند، می توانند ناشی از جریانهای با ولتاژ پایین (یعنی، در منزل و محل کار)، جریانهای با ولتاژ بالا از خطوط فشار قوی، یا آذرخش باشند. این آسیبها بر دو نوعاند: (۱) سوختگیها و (۲) فیبریلاسیون بطنی یا توقف مرکز قلبی و تنفسی در اثر ازهمگسیختگی تکانههای الکتریکی طبیعی. نوع آسیب و شدت و دامنه سوختگی به شدت جریان و مسیر جریان الکتریکی مربوطه در درون بدن بستگی دارند.

ولتاژ مورد استفاده در منزل و محل کار (۱۲۰ یا ۲۲۰۷) به قدر کافی بالا هست به طوری که با مقاومت پایین در محل تماس (همانند هنگامی که پوست خیس است)؛ جریان کافی جهت ایجاد آسیب جدی (شامل فیبریلاسیون بطنی) می تواند از بدن بگذرد. اگر عبور جریان به مدت کافی ادامه یابد، گرمای کافی برای ایجاد سوختگی در محل ورود و خروج و نیز در اندامهای داخلی ایجاد می نماید. یکی از ویژگیهای مهم جریان متناوب (نوع موجود در بیشتر منازل) آن است که این جریان گرفتگی، تتانی ماهیچهای ایجاد می نماید، به طوری که اگر یک گرفتگی، تتانی ماهیچهای ایجاد می نماید، به طوری که اگر یک بیک چنگزدن برگشتناپذیر آرخ دهد، که این امر دوره زمانی عبور جریان را طولانی تر می سازد. این موضوع منجر به احتمال دارد که بیشتری از نظر ابتلا به سوختگیهای الکتریکی وسیع و، در برخی موارد، گرفتگی ماهچههای جدار قفسه سینه (که باعث مرگ در اثر خفگی می شود) میگردد. جریان های تولید شده از

¹⁻ hypothermia 2- trench foot

³⁻ irreversible clutching

منابع فشار قوی باعث آسیب مشابهی میشوند؛ بااین حال، به علت جریانهای قوی ایجاد شده، این منابع بیشتر محتمل هستند که فلج مراکز بصل النخاعی و سوختگیهای گسترده ایجاد نمایند. آذرخش نیز یک نمونه کلاسیک از آسیب الکتریکی ناشی از ولتاژ بالا ایجاد میکند.

آسيب ايجادشده توسط پرتو يونيزهكننده

پرتو صورتی از انرژی است که به شکل موج یا ذرات پرسرعت نقل مکان میکند. پرتو طیف وسیعی از انرژی است که از جنس الكترومغناطيس مى باشد و به دو دسته غير يونيزه كننده و یونیزه کننده تقسیم می شود. انرژی پرتوهای غیر یونیزه کننده از جمله اشعه فرابنفش (UV) و نور مادون قرمز، ريز موجها و امواج صدا، اتمهای مولکول را به حرکت در آورده و سبب لرزش آنها میشود، اما برای حرکت دادن الکترونهای متصل شده در اتم کافی نیست. در مقابل پرتوهای یونیزه کننده انرژی کافی برای به حرکت در اوردن الکترونهای متصل شده دارند. برخورد الكترونهاي أزاد با ساير اتمها، الكترونها را در يك أبشار واکنشی که یونیزاسیون نام دارد، از مولکولها آزاد میکند. پرتو یونیزه کننده ۲ منبع اصلی دارد: (۱) پرتوهای X و γ با تواتر بالا که امواج الکترومغناطیسی هستند و (۲) نوترونها و ذرات باردار پر انرژی، ذرات آلفا (دارای دو پروتون و دو نوترون) و ذرات بتا (که از جنس الکترون هستند). در میزانهای مشابه انرژی، ذرات آلفا منجر به آسیب سنگین در ناحیهٔ محدود می شود، در حالی که اشعهٔ X و گاما، انرژی را عمیق تر و طولانی تر می فرستند و آسیب کمتری در هر واحد بافتی ایجاد می کند. قسمتی از دوز کلی یرتوهای یونیزانی که توسط جمعیت ایالات متحده دریافت می شود، توسط انسان و عمدتاً از دستگاههای طبی و رادیوایزوتوپها ایجاد می شود. در واقع، مواجههٔ بیماران با پرتوتابی یونیزان در طول تستهای تصویربرداری رادیولوژیک (عمدتاً به علت مصرف گستردهتر CT اسكن) بين سالهاي اوليهٔ دههٔ ۱۹۸۰ و ۲۰۰۶ دو برابر شده است.

استفاده از پرتوتابی یونیزان در بالغین اجتنابناپذیر است اما در عین حال یک شمشیر دولبه است. پرتوتابی در درمان سرطان، تصاویر تشخیصی و به صورت رادیوایزوتوپهای درمانی یا تشخیصی به کار میرود. با این حال این اشعه، جهش زا، سرطان زا و تراتوژن است.

اصطلاحات ذیل به منظور بیان تماس با جذب و دوز اشعه به کار میروند.

کوری (Ci) تعداد تلاشهای کی رادیونوکلئید خودبهخود متلاشی شونده (رادیوایزوتوپ) را در ثانیه مشخص می سازد. یک Ci معادل ۲/۷ × ۳/۷ تلاشی در ثانیه است.

- گری (Gy) واحدی است که انرژی جذب شده توسط بافت هدف را نشان می دهد. این واجد جذب ۱۰۴ergs/g در بافت را نشان می دهد. سانتی گری (cGY) جذب ۱۰۰ergs انرژی از هر گرم بافت است که معادل تماس بافت با ۱۰۰۸ (دوز جذب شده پرتو) می باشد. در حال حاضر نامگذاری cGY جایگزین راد در زبان پزشکی شده است.
- سیورت (Sv) واحد معادل دوزی است که بیشتر به اثرات بیولوژیک پرتو بستگی دارد تا اثرات فیزیکی آن (که جایگزین واحدی به نام رِم شده است). برای یک دوز جذب شده مساوی، انواع گوناگون پرتو از نظر میزان آسیب ایجاد شده متفاوت هستند. دوز معادل، این تنوع را متعادل کرده و یک نظام واحد اندازه گیری پدید میآورد. دوز معادل به صورت سیورت بیان میشود و مضرب دوز جذب شده (RBE) در تأثیر بیولوژیک نسبی (RBE) پرتو است. RBE به نوع پرتو، نوع و حجم بافت در معرض پرتو، مدت تماس و برخی از دیگر عوامل بیولوژیک (که در زیر گفته خواهد شد)، بستگی دارد. دوز مؤثر ۲۰۰۷، توموگرافی کامپیوتری شد) و دیگر روشهای تصویربرداری و پزشکی هستهای عموماً به صورت میلی سیورت (mSv) بیان میشوند. در تصویربرداری اشعهٔ X- سیاس (شکر) است با ۱۳۵۷)

عامل تعیین کننده اصلی اثرات بیولوژیک پرتوتابی یونیزان

علاوه بر خصوصیات فیزیکی پرتوها، اثرات زیست شناختی آنها تا حدود زیادی به عوامل زیر بستگی دارد:

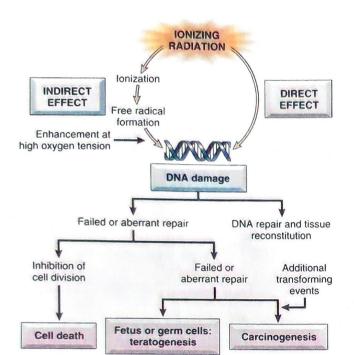
- میزانتابش. میزان تابش به طرز چشمیگری اثر بیولوژیک را تغییر میدهد. هرچند اثر انرژی تابشی تجمعی است، اما تابش در مقادیر منقسم ممکن است این اجازه را به سلولها بدهد که مقداری از آسیب را در این فواصل ترمیم نمایند. بدین ترتیب، مقادیر جزء به جزء انرژی تابشی تنها در حدی که ترمیم در طی فواصل ناقص باشد، دارای اثر تجمعی است. در پرتو درمانی تومورها از این واقعیت استفاده می شود که، عموماً، سلولهای طبیعی قادر به ترمیم و بهبود سریع تری بوده و از این رو به اندازه سلولهای توموری متحمل آسیب ناشی از پرتودهی تجمعی نمی شوند.
- اندازهمیدان تماس. اندازه میدان تماس با پرتو تأثیر زیادی بر پیامدهای آن دارد. بدن می تواند مقادیر نسبتاً بالایی از

²⁻ distintegrations

⁻ curie

³⁻ rad=radiation absorbed dose

^{4.} Relative Biological Effectiveness



شعکل ۱۴-۸ اثرات پرتو یونیزه کننده بر DNA و عواقب آن. اثرات روی DNA می تواند غیرمستقیم و یا مهم تر از آن از طریق تولید رادیکالهای آزاد و غیرمستقیم باشد.

DNA و پروتئین است. در سلولهای بهجا مانده، نقایص ساده تـوسط آنـزیمهای مختلف دستگاههای تـرمیم سلولهای پستانداران برطرف می شود (فصل ۶). این دستگاههای ترمیمی با تنظیم چرخه سلولی مـرتبط هستند. ایـن ارتباط از طـریق پروتئینهایی مثل ATM (محصول جهش آتاکسی تلانژکتازی) که هدایت پیام را بعد از آسیب شروع میکند و P53 که می تواند چرخه سلولی را به طور موقت آرام کند تا DNA ترمیم شود یا آپوپتوز سلولهای غیرترمیمپذیر را تحریک کند صورت میگیرد. با این حال، شکستهای دورشتهای بدون ترمیم بر جا می مانند و یا ترمیم ضایعات دارای نقصان بوده و مستعد آسیب و جهش یا ترمیم ضایعات دارای نقصان بوده و مستعد آسیب و جهش می شوند. اگر نقاط کنترل چرخه سلولی فاقد عملکرد باشند (برای مثال به علت جهش ۶۶۵)، سلولهایی ژنوم غیرطبیعی و ناپایدار دارد، باقی مانده و یا به صورت دودمان غیرطبیعی نهایتاً سبب دارد، باقی مانده و یا به صورت دودمان غیرطبیعی نهایتاً سبب ایجاد تومور می گردد.

فيسروز

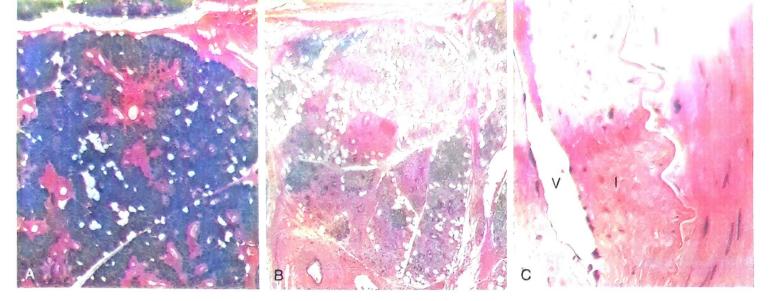
یکی از نتایج شایع پرتودرمانی سرطان ایجاد فیبروز بافتی در محل تابش پرتو است (شکل ۱۵–۸). فیبروز چندین هفته یا ماه پس از پرتوتابی ایجاد شده و سبب جایگزینی سلولهای

پرتو را، اگر به یک ناحیه کوچک و به دقت محصورشده تابانده شود، تحمل کند، در حالی که مقادیر کمتر تابانده شده به نواحی بزرگتر ممکن است کشنده باشند.

- تكثیر سلولي. از آنجا كه هدف عمده پرتو يونيزه كننده DNA است، سلولهایی که به سرعت تقسیم می شوند در مقایسه با سلولهایی که در مرحله بین میتوزی قرار دارند، آسیبپذیری بیشتری نسبت به آسیب نشان میدهند. به جز مقادیر فوقالعاده بالایی که نسخهبرداری از DNA را مختل میکنند، آسیب DNA، در سلولهایی که تقسیم نمیشوند مثل نـورونها و سـلولهای مـاهیچهای بـا بـقا سازگار است؛ با این حال، در سلولهای در حال تقسیم، ناهنجاریهای کروموزومی و دیگر انواع جهش توسط مکانیسمهای نقاط کنترل ٔ چرخه سلولی شناسایی شده، رشـد مـتوقف مـیشود و أپـوپتوز رخ مـیدهد. بـنابرایـن قابل درک است که، بافتهایی که میزان بالایی از چرخه دودمان سازی سلولی دارند، از قبیل گنادها، مغز استخوان، بافت لنفاوی، و مخاط مجرای گوارش، فوقالعاده در برابـر پرتودهی اَسیبپذیر میباشند، و این اَسیب پس از تماس به زودی تظاهر می یابد.
- هیپوکسی، تولیدگونههای واکنشگر اکسیژن به علت رادیولیز آب میهمترین مکانیسم آسیب DNA توسط پرتو یونیزه کننده است. هیپوکسی بافتی که ممکن است در مرکز تومورهایی که به سرعت رشد کردهاند و به مقدار کافی عروق ندارند وجود داشته باشد، آسیب و تاثیر رادیوتراپی ضد تومور را کاهش می دهد.
- آسیب عروقی. آسیب به سلولهای اندوتلیال که نسبتاً به تابش حساس هستند، باعث باریک شدن و انسداد عروق خونی می شود که این مسئله ترمیم را مختل و فیبروز و آتروفی مزمن ایسکمیک ایجاد می کند. این تغییرات می توانند ماهها تا سالها بعد از تماس ایجاد شوند. با وجود حساسیت کم سلولهای مغزی به تابش، آسیب عروقی بعد از پرتوافکنی می تواند باعث بروز آسیب تابشی در این بافت شود.

آسیب DNA و سرطان زایی

مهم ترین هدف سلولی پر توهای یونیزه کننده، DNA است (شکل ۱۴–۸). آسیب DNA ایجاد شده توسط پر توهای یونیزه کننده که کاملاً ترمیم نشدهاند، باعث جهش می شوند که می تواند سالها تا دهه ها بعد به صورت سرطان بروز کند. پر توهای یونیزه کننده سبب انواع آسیب در DNA می شوند که شامل آسیب باز، شکستهای تک و دورشته ای و اتصال متقاطع بین



شکل ۱۵–۸ تغییرات عروقی و فیبروز غدد بزاقی به علت پرتوتابی ناحیه گردن. A. غده بزاق طبیعی. B. فیبروز به علت پرتوتابی. C. فیبروز و تغییرات عروقی به علت افزایش ضخامت فیبروانیتیمال و اسکلروز شریانچه.

پارانشیمی مرده توسط بافت همبند شده و بدین ترتیب جوشگاه و چسبندگی ایجاد می شود (فصل ۳ را ببینید). همانطور که در ابتدا گفته شد، پرتوهای یونیزه کننده سبب آسیب عروقی و ایسکمی بافت می شوند. آسیب عروقی و کشتن سلولهای بنیادی بافتها، آزادشدن سیتوکینها و کموکاینهای پیشبرنده واکنشهای التهابی و فعالیت فیبروبلاستها توسط پرتوهای یونیزه کننده یونیزان از مهم ترین علل فیبروز به علت پرتوهای یونیزه کننده هستند.

ريختشناسي

سلولهایی که زنده میمانند دامنه وسیعی از تغییرات ساختاری را در کروموزومها نشان میدهند؛ از قبیل حذف، شکستگی، جابهجایی، و قطعه قطعهشدن. دوک میتوزی اغلب به هم ریخته میشود، و پلیپلوئیدی و آناپلوئیدی ممکن است دیده شوند. در سطح سلولی، تورم و تراکم هستهای و روی هم قرارگیری کروماتین ممکن است آپوپتوز شوند؛ گاهی غشاء هسته پاره میشود. ممکن است آپوپتوز رخ دهد. همه اشکال ریختشناسی غیرطبیعی هستهای ممکن است ایجاد شوند. ممکن است سلولهایی که ریختشناسی غیرطبیعی هستهای عبرطبیعی هستهای عبرطبیعی هستهای دارند (مثل سلولهای عبرطبیعی هستهای دارند (مثل سلولهای غول آسا با هسته چند شکل یا چندهستهای) ایجاد شوند و برای سالها باقی بمانند. هسته ممکن است پدیدار شده و تا سالها پس از تماس پابرجا بمانند. در مقادیر فوقالعاده

بالای انرژی تابشی، پیکنوز (pyknosis) یا لیز هسته به سرعت و به عنوان نشانگری از مرگ سلولی پدیدار میشود.

انرژی تابشی، علاوه بر آن که DNA و هسته را مبتلا میسازد، ممکن است انواع تغییرات سیتوپلاسمی، شامل تورم سیتوپلاسمی، تغییر شکل میتوکندری، و تخریب شبکه آندوپلاسمی، را ایجاد نماید. غشاء پلاسمایی پاره شده و نقائص کانونی محمکن است پدیدار شوند. مجموعه بافتشناختی چند شکلی سلولی، تشکیل سلول غولآسا، تغییرات آرایش فضایی در هسته ها، و اشکال میتوزی چیزی بیش از یک شباهت سطحی بین سلولهای آسیب دیده از پرتودهی و سلولهای سرطانی ایجاد مینماید، مشکلی که آسیبشناسی را که بافتهای پس از پرتودهی را از نظر احتمال استمرار سلولهای توموری بررسی مینماید به ستوه می آورد.

در سطح میکروسکوپ نوری، تغییرات رگی و فیبروز بینابینی در بافتهای پرتودیده بارز میباشند (شکل ۱۵-۸). طی دوره زمانی بلافاصله پس از پرتودهی، رگها ممکن است تنها نشاندهنده گشادشدگی باشند. بعداً یا با میقادیر بالاتر، انواع تغییرات تخریبی (شامل تورم و واکوئلدارشدن سلول آندوتلیال، یا حتی فروپاشی همراه با نکروز کامل جدار رگهای کوچک از قبیل مویرگها و سیاهرگچهها) پدیدار میشوند. رگهای مبتلا ممکن است

FAI

· Adult - resistant Embryonic - destruction of neurons and glial cells (weeks to months) Erythema, edema (early) Dyspigmentation (weeks to months) Atrophy, cancer (months to years) LUNGS · Edema · ARDS · Interstitial fibrosis (months to years) LYMPH NODES Acute tissue loss Atrophy and fibrosis (late) GASTROINTESTINAL TRACT Mucosal injury (early) · Ulceration (early) · Fibrosis of wall (late) GONADS Testis (destruction) Spermatogonia Spermatids Sperm · Ovaries (destruction) Germ cells Granulosa cells · Atrophy and fibrosis of gonads (late) **BLOOD AND BONE** MARROW Thrombocytopenia Granulocytopenia Anemia Lymphopenia

شکل ۱۶ ۸ مروری کلی بر پیامدهای ریختشناختی عـمده آسـیب ناشی از پرتوتابی. تغییرات زودهنگام ظرف چند ساعت تا چند هفته رخ میدهند، تغییرات دیررس ظرف چند ماه تا چند سال رخ میدهند. ARDS ، سندرم زجر تنفسي حاد.

کمخونی پس از ۲ تا ۳ هفته پدیدار شده و تا ماهها به طول

تماس محیطی و ایجاد سرطان. هر سلول قادر به تقسیمی که متحمل یک جهش شده باشد، احتمال دارد که سرطانی شود. بدین ترتیب، افزایش میزان بروز نئوپلاسمها ممکن است در هر اندامی پس از پرتودهی رخ دهد. تعیین سطحی از پرتودهی که برای افزایش خطر پیدایش سرطان مورد نیاز باره شده یا دچار ترومبوز شوند. بعداً، تکثیر و هیالینیزه شدن کلاژنی سلول آندوتلیال هـمراه بـا ضـخیمشدن لایـه مدیا در رگهای پرتو دیده مشاهده میشوند، که این امر به تنگی قابلتوجه و یا حتی زائـلشدگی مجرای داخـلی رگ منجر میشود. در این هـنگام، افـزایش کـلاژن بـینابینی در موضع پرتودیده معمولاً آشکار میشود، که به بـروز بـافت جوشگاه و انقباضات بافتی منجر میگردد.

اثرات بر رستگاههای عفنوی

شکل ۱۶–۸ نتایج اصلی آسیب تابشی را به تـصویر مـیکشد. همانطور که قبلاً هم ذکر شد، حساسترین اعضا، غدد جنسی، دستگاههای خونساز و لنفی و پوشش مجاری گوارشی هستند. آستانه دوز تخمین زده برای اثرات تماس حاد بـا پـرتوتابی در اعضای گوناگون در جدول ۷-۸ نشان داده شده است. در اینجا به طور خلاصه در مورد تغییرات دستگاههای خون ساز و لنفی و سرطانهایی که به علت تماس محیطی یا شغلی با پرتوهای يونيزه كننده به وجود مي أيند، بحث مي كنيم.

دستگاههای خونساز و لنفی. دستگاههای خونساز و لنفی فوق العاده نسبت به آسیب تابشی حساس بوده و در اینجا به ویژه در خود ذکر میباشند. در مقادیر بالا و میدانهای بزرگ تماس، لنفوینی شدید ممکن است ظرف چند ساعت یس از پرتودهی، همراه با کوچکشدن گرههای لنفی و طحال، پدیدار شود. پرتودهی لنفوسیتها را، هم در خون در گردش و هم در بافتها (گرهها، طحال، تیموس، روده)، مستقیماً تخریب میکند. در دوزهای زیر کشنده پرتودهی، بازسازی توسط پیشسازهای قابلزیست فوری است، که این امر به برقراری مجدد یک شمار لنفوسیتی طبیعی در خون ظرف هفتهها تا ماهها منجر می شود. شمار گرانولوسیتهای در گردش ممکن است در ابتدا بالا رود اما در اواخر هفته نخست شروع به افت مینماید. سطوحی نزدیک به صفر ممکن است طی هفته دوم حاصل شوند. اگر بیمار زنده بماند، بازیابی شمار گرانولوسیتی طبیعی ممكن است مستلزم ۲ تا ۳ ماه بـاشد. بــلاكتـهـا بــهطور مشابهی مبتلا میشوند و نهایت افت شمار آنها تا اندازهای دیرتر از گرانولوسیتها رخ میدهد؛ بازیابی به طریق مشابهی به تأخیر می افتد. سلولهای خونساز موجود در مغز استخوان، شامل پیشسازهای سلول سرخ، نیز کاملاً نسبت به انرژی تابشی حساس میباشند. از آنجا که اریتروسیتها نسبت به پرتودهی مقاومند اما پیش سازها مقاوم نمی باشند،

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

أسيبشناسي يايه

جدول ۸-۷ آستانه دوز تخمینی برای اثرات حاد پر تو تابی بر اعضای

(Sr) 593	عضو / ساختار	اثر بر سلامت
-/10	بيضهها	عقیمی گذرا
٠/۵٠	مغز استخوان	سرکوب خون سازی
1/+-٢/+	پوست	اثرات برگشت پذیر پوستی (قرمزی)
۲/۵-۶/۰	تخمدان	عقیمی دایمی
٣/٠-۵/٠	پوست	ريزش موقت موها
٣/۵	بيضه	عقیمی دایمی
۵/+	عدسی چشمها	كاتاراكت

اثر بر سلامت	عضو / ساختار	دوز (Sr)
عقيمي گذرا	بيضهها	-/10
سرکوب خون سازی	مغز استخوان	٠/۵٠
اثرات برگشت پذیر پوستی (قرمزی)	پوست	1/+-٢/+
عقیمی دایمی	تخمدان	۲/۵-۶/۰
ريزش موقت موها	پوست	۳/۰-۵/۰
عقیمی دایمی	بيضه	٣/۵
كاتاراكت	عدسی چشمها	۵/+

است، دشوار است؛ ولى با احتمال زياد تماس حاديا طولانی مدتی که به دوز ۱۰۰mSv برسد، ایجاد نتایج جدی مثل سرطان می کند. گواه این مسئله افزایش بروز لوسمی و تومور در مکانهای متفاوت (مثل تیروئید، بستان و ریه) در نجات یافتگان بمباران اتمی هیروشیما و ناگاشی، افزایش سرطان تیروئید در بازماندگان حادثه چرنوبیل، و شیوع "سرطانهای ثانویه" (مانند لوسمی میلوئید حاد، سندرم میلودیس پلاستیک، و تومورهای تویر)، در افرادی که برای درمان سرطانهایی مانند لنفوم هوچکین، تحت رادیوترایی قرار گرفتند، میباشد. باور بر این است که خطر سرطانهای ثانویه بعد از پرتوپاتی در کودکان بیشتر است. بخشی از این موضوع به مطالعهٔ همه گیرشناسی در مقیاس بزرگ برمی گردد که نشان داد که در کودکانی که حداقل دو بار تحت CT اسکن قرار می گیرند، افزایش خطر بسیار کم اما قابل اندازه گیری لوسمی و تومورهای مغزی بدخیم مشاهده می شود. مطالعهٔ قدیمی تری نشان داد که رادیوتراپی قفسه سینه در زنان نوجوان احتمالاً موجب ایجاد سرطان پستان

 تماس شغلی و ایجاد سرطان. رادون فرآورده همه جاحاضر واپاشی کودبهخودی اورانیوم است: عوامل سرطان زا فرآوردههای دوگانه واپاشی رادون هستند (پولونیوم ۲۱۴ و ۲۱۸ یا دختران رادون) که گسیل کنندهٔ ذرات آلفا بوده و نیمه عمر کوتاهی دارند. این ذرات در ریه تهنشین شده و تماس مزمن در معادن اورانیوم سبب کارسینوم ریه می شود. خطر در منازلی که سطح رادون خاک بسیار بالا است نیز دیده می شود. با این حال، هیچ مدرکی دال بر نقش رادون در ایجاد سرطان ریه در ساکنین این منازل وجود ندارد.

پر تو تابی تمام بدن

مواجههٔ نواحی وسیعی از بدن با حتی پرتوتابیبا دوز کم، ممکن است اثرات مخربی داشته باشد. دورههای کمتر از ۱Sv علامتی ایجاد نمیکنند یا موجب علامتهای خفیف میشوند. با این حال، مواجهات بیشتر منجر به اثرات سلامتی شناخته شده به عنوان سندرمهای پرتوتابی حاد میشوند که در دوزهای بالاتر به صورت پیشروندهای، دستگاه خونسا، دستگاه گوارش، و CNS را درگیر می سازند. سندرمهایی که در اثر مواجهه کل بدن با پرتوتابی یونیزان به وجود می آیند در جدول ۸-۸ خلاصه

خلاصه

آسیب ناشی از پرتوتابی

- پرتوهای یونیزه کننده سبب آسیب مستقیم و غیر مستقيم سلولها مي شوند. اين آسيب با توليد ریشههای آزاد از آب یا اکسیژنمولکولی پدید می آید. آسیب DNA تـوسط پـرتوهای یـونیزه کـننده بـر سلولهایی که به سرعت در حال تقسیم هستند نظیر سلولهای زایا، مغز استخوان و لوله گوارش اعمال
- آسیب DNA که بهطور کامل ترمیم نمی شود سبب جهشهایی می شود که سلول را مستعد تغییرات بدخيمي مينمايد.

مے شود چراکه این سلولها به پرتوتابی بسیار

پرتوتابی یونیزه کننده سبب آسیب عروقی و اسکلروز شده به نکروز ایسکمیک سلولهای پارانشیمی و جايگزيني آنها با بافت همبند مي انحامد.

بيمارىهاى تغذيهاي

میلیونها نفر از مردم جوامع توسعهنیافته یا در حال توسعه از گرسنگی رنج میبرند و یا از عواقب ناگوار آن در عذابند، در حالی که مردم کشورهای صنعتی در تلاشند تا از مصرف کالریهای اضافی و چاقی ملازم آن خودداری کنند، و یا نگران هستند که مبادا آنچه میخورند در ایجاد آترواسکلروز و پرفشاری خون نقش داشته باشد. بنابراین، تغذیه افراطی یا عدمدسترسی به آن، همچنان یکی از نگرانیهای اساسی اکثر انسانها بهشمار میرود.

جدول ۸-۸ اثرات پر توهای یونیزان بر کل بدن

	0 5. 5	. 0).			
	+-1 Sv	1-7 Sv	Y-1+ Sv	1+- T + Sv	> \Delta + Sv
محل اصلى آسيب	هيچ	لنفوسيتها	مغز استخوان	رودہ کوچک	مغز
علایم و نشانههای اصلی	-	لکو پنی متوسط	لکــوپنی، خــونریزی،	اسهال، تب، عدم تعادل	عـدم تـعادل و كـوما،
		, 0,,		الكتروليتها، استفراغ	
زمان		۱ روز تا ۱ هفته	۶–۴ هفته	۵-۱۴ روز	۱-۴ ساعت
کشندگی		هيچ	متغیر (۰ تا ۸۰ درصد)	%1	% \

سوءتغذيه

یک رژیم غذایی کافی باید موارد زیر را فراهم سازد: (۱) انرژی کافی، به شکل کربوهیدراتها، چربیها و پروتئینها، برای تأمین نیازهای متابولیک روزانه بدن؛ (۲) اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب اساسی^۱ (و نیز غیراساسی) برای به کارگرفته شدن به عنوان قطعات ساختماني براي ساخت پروتئينها و ليپيدهاي ساختاری و کارکردی؛ و (۳) ویتامینها و مواد معدنی، که به عنوان کوآنزیم یا هورمون در مسیرهای متابولیک حیاتی عمل کرده یا، آن گونه که در مورد کلسیم و فسفات چنین است، به عنوان اجزاء ساختمانی مهم عمل می کنند. در سوءتغذیه اولیه، یکی از این اجزاء یا همه آنها در رژیم غذایی مفقود هستند. برعکس، در سوءتغذیه ثانویه، یا وضعیتی، تأمین مواد مغذی کافی است اما سوء تغذیه ممکن است ناشی از جذب ناکافی، به کارگیری مختل، دفع بیش از حد یا نیاز افزایش یافته باشد. علت سوءتغذیه ثانویه می تواند در سه گروه اصلی که با یکدیگر همیوشانی دارند تقسیم شود: بیماریهای دستگاه گوارش، سماريهاي مزمن سوءجذب و ناخوشيهاي حاد بحراني.

سوءتغذیه گسترده است و می تواند آشکار یا خفیف باشد. بعضی علل شایع کمبود تغذیهای در اینجا بیان شدهاند.

- فقر. افراد بیخانمان، افراد مسن، و بیچههای فقیر اثرات سوءتغذیه پروتئین ـ انرژی (PEM) و نیز کمبود مواد مغذی کمیاب ۲ را نشان میدهند. در کشورهای فقیر، فقر همراه با خشکسالی، عدمتولید محصولات کشاورزی و مرگ دامها شرایط را برای سوءتغذیه اطفال و بزرگسالان آماده میکند.
- بی اطلاعی. افراد ثروتمند نیز ممکن است از این نقطه غافل باشند که نوزادان، نوجوانان و زنان باردار نیازهای تغذیهای بیشتری دارند. ناآگاهی درمورد محتوای مغذی انواع غذاها نیز ممکن است وجود داشته باشد. چند مثال در این مورد عبارتند از (۱) کمبود آهن غالباً در نوزادانی که فقط با شیر خشک تغذیه می شوند، وجود دارد، (۲) برنج آبکش شده فاقد تیامین کافی است و (۳) غذا و آب نواحی دور از اقیانوسها فاقد ید

- هستند، مگر اینکه ید بهصورت مکمل به آنها اضافه شود.

 الکلیسم مزمن. الکلیها ممکن است گاهی دچار PEM شوند اما در بیشتر موارد به علت ترکیبی از کمبود غذایی، جذب ناقص گوارشی، به کارگیری و ذخیره غیرطبیعی مواد مغذی، افزایش نیازهای متابولیک، و افزایش میزان ازدستدادن دچار کمبود چندین ویتامین، به ویژه تیامین، پیریدوکسین، فولات و ویتامین A میباشند. عدم شناخت احتمال کمبود تیامین در الکلیهای مزمن ممکن است به آسیب برگشتناپذیر مغزی (مثلاً، پسیکوز کورساکوف، که در فصل برگشتناپذیر مغزی (مثلاً، پسیکوز کورساکوف، که در فصل
- بیماری های حاد و مزمن. میزان متابولیک پایه (BMR) در بسیاری از بیماری ها تسریع می شود (در مبتلایان به سوختگی های گسترده، این میزان ممکن است دو برابر شود)، که این امر باعث افزایش نیاز روزانه به همه مواد مغذی می گردد، عدم درک این واقعیت می تواند بهبود را مختل کند. PEM اغلب در بیماران با سرطان های متاستاتیک دیده می شود (در ادامه بحث خواهد شد).
- محدودیت غذایی خودتحمیل کرده. بی اشتهایی عصبی ۲، پرخوری عصبی ۴، و آن دسته از اختلالات غذا خوردن که کمتر بارز می باشند جمعیت گسترده ای که نگران تناسب اندام خود بوده یا دچار ترس غیرمعقول از بیماری قلبی _ عروقی هستند را مبتلا می سازند (بی اشتهایی عصبی و پراشتهایی عصبی در بخشی جداگانه در این فصل مورد بحث قرار گرفته اند).
- سایر علل. سوءتغذیه که کمتر شایع میباشند عبارتند از سندرمهای سوء جذب، بیماریهای ژنتیکی، درمانهای دارویی خاص (که جلوی برداشت یا به کارگیری مواد مغذی خاص را میگیرند)، و تغذیه کامل غیرخوراکی (TPN)^٥.

1 - essiential

²⁻ trace nutrients

⁴⁻ bulimia nervosa

³⁻ anorexia nervosa

⁵⁻ total parenteral nutrition

در بخشهای زیر، ما صرفاً نگاهی اجمالی بر اختلالات تغذیهای خواهیم انداخت. این بحث شامل PEM بیاشتهایی عصبی و پرخوری عصبی، کمبود اکثر ویتامینها و مواد معدنی کمیاب، چاقی، و مروری کوتاه بر رابطه رژیم غذایی با آترواسکلروز و سرطان میباشد. چندین ماده مغذی و مسئله تغذیهای دیگر در متن اختلالات اختصاصی در سراسر این کتاب مورد بحث قرار می گیرند.

سوءتغذیه حاد شدید (SAM)

سازمان سلامت جهانی سوءتغذیهٔ حاد شدید (SAM) را به این صورت تعریف میکند: وضعیتی که با کاهش شدید نسبت وزن به قد مشخص میشود که کمتر از ۳ انحراف معیار استانداردهای HMO است. در سراسر جهان حدود ۱۶ میلیون کودک کمتر از ۵ سال مبتلا به این بیماری هستند. این بیماری در کشورهای فقیر، حایی که تا ۲۵٪ از کودکان ممکن است بدان مبتلا باشند، بسیار شایع است؛ در این کشورها این بیماری عامل عمدهای برای بالا بودن میزان مرگومیر در کودکان بسیار کم سنوسال است. بودن میزان مرگومیر در کودکان بسیار کم سنوسال است. جنگها علاوه بر ازدست رفتن زندگی، بار سنگینی را بر پناهندگانی که در فقر زندگی میکنند تحمیل میکند. در اردوگاههایی که برای آوارگان سوریه بر یا شده است، تا ۲۰٪ لودکان به سوءتغذیه شدید یا متوسط مبتلا هستند.

که SAM که قبلاً سوءتغذیهٔ پروتئین ـ انرژی (PEM) نامیده می شد، به دامنهای از سندرمهای بالینی اطلاق می شود که مشخصه آنها کافی نبودن دریافت غذایی پروتئین و کالری جهت رفع نیازهای بدن می باشد. دو انتهای این طیف با عناوین ماراسموس و کو اشیورکور شناخته می شوند. با درنظر گرفتن این شرایط، به خاطر سپردن این نکته حائز اهمیت است که، از دیدگاه کارکردی، دو بخش پروتئینی در بدن وجود دارند: بخش پروتئینی پیکرهای (که نماینده آن ماهیچههای اسکلتی هستند) بوبخش پروتئینی احشایی (که نماینده آن ماهیچههای اسکلتی هستند) در اندامهای احشایی، عمدتاً کبد، می باشند). این دو بخش به طرق متفاوتی تنظیم می شوند، و همان گونه که خواهیم دید، بخش بیکرهای در ماراسموس به طور شدیدتری مبتلا می شود و بخش به بخش پیکرهای در ماراسموس به طور شدیدتری مبتلا می شود و بخش احش بیکرهای در کواشیورکور با شدت بیشتری کاهش می بابد. بعد از بحث درباره تظاهرات بالینی ماراسموس و کواشیورکور، با به درمان سوءتغذیه بحث خواهیم کرد.

تشخیص SAM در شدیدترین اشکال آن ساده است؛ در اشکال خفیف تا متوسط، رهیافت معمول عبارت است از مقایسه وزن بدن برای قد مفروض با جداول استاندارد؛ سایر عوامل، شامل ارزیابی ذخایر چربی، توده ماهیچهای، و پروتئینهای سرمی، نیز سودمند میباشند. با ازدسترفتن چربی، ضخامت

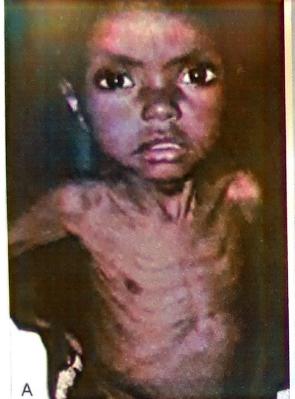
چینهای پوستی (که پوست و بافت زیرپوستی را شامل می شود) کاهش می بابد. اگر بخش پروتئینی پیکرهای کاتابولیزه شود، کاهش حاصله در توده ماهیچهای خود را به صورت کاهش محیط قسمت وسط بازو نشان می دهد. اندازه گیری پروتئینهای سرمی (آلبومین، ترانسفرین، و غیره) وسیلهای برای اندازه گیری کفایت بخش پروتئینی احشایی فراهم می سازد. مطالعات اخیر، کفایت بخش پروتئینی احشایی فراهم می سازد. مطالعات اخیر، نقشی را برای میکروبیوم روده در بیماریزایی SAM قائل می شوند. بین فلور میکروبی کودکان مبتلا به SAM و کودکان طبیعی، تفاوت اساسی وجود دارد. به نظر می رسد که تغییرات میکروبیوم فقط عرضهٔ SAM نیستند بلکه نقشی در ایجاد آن نیز ایفا می کنند.

ماراسموس

ماراسموس هنگامی به وجود می آید که کمبود شدید کالری رژیم غذایی وجود داشته باشد (شکل ۱۷۸-۸). کودک دچار ماراسموس دچار کندی رشد و ازدسترفتن ماهیچه ناشی از كاتابوليسم و تخليه كمپارتمان پروتئين سوماتيك است. ازدست رفتن توده ماهیچهای ناشی از کاتابولیسم و تخلیه بخش پروتئینی پیکرهای است. به نظر می رسد که این امر پاسخی انطباقی است که برای فراهم کردن اسیدهای آمینه به عنوان منبعی از انرژی برای بدن به کار گرفته می شود. جالب آنکه، بخش پروتئینی احشایی (که احتمالاً با ارزش تر و برای بقاء حیاتی تر است)، تنها به میزان ناچیزی کاهش می یابد و از این رو سطوح آلبومین سرم یا طبیعی بوده و یا تنها مختصری کاهش می بابند. علاوه بر پروتئینهای ماهیچهای، چربی زیرپوستی هم بسیج شده و به عنوان سوخت به کار گرفته می شود. تولید لپتین (که در ادامه در بخش چاقی مورد بحث قرار می گیرد) کم است که این مسئله می تواند محور هیپوتالاموس _ هیپوفیز _ آدرنال را برای تولید مقادیر زیاد کورتیزول (که باعث لیپولیز میشود) تحریک کند. با این گونه ازدسترفتن ماهیچه و چربی زیرپوستی، اندامها لاغر و نحیف می شوند؛ در مقایسه، به نظر می رسد که سر برای بدن بیش از حد بزرگ است. کمخونی و تظاهرات کمبود ویتامینهای متعدد وجود داشته و شواهد کمبود ایمنی، به ویژه با میانجی گری سلول T وجود دارند. از این رو عفونتهای هم زمان معمولاً وجود داشته و فشاری اضافی بر بدنی از پیش ضعیف شده تحمیل مینمایند.

کو اشیورکور

کواشیورکور هنگامی رخ میدهد که محرومیت از پروتئین نسبتاً





شعکل ۱۷–۸ سوء تغذیه کودکی. (A) ماراسموس. به از دسترفتن تودهٔ عضلانی و چربی زیر پوستی توجه کنید؛ به نظر میرسد که دست نسبت به بدن لاغر بسیار بزرگ تر است. (B)کواشیورکور. این شیرخوار خیز فراگیر را از خود نشان میدهد،که به صورت پف کردگی چهره، دستها و پاها دیده مي شو د.

بیشتر از کاهش در کالری تام است (شکل ۱۷B–۸). این، شایع ترین شکل PEM دیده شده در کودکان اَفریقایی است که بسیار زود از شیر گرفته شدهاند و متعاقباً با یک رژیم غذایی منحصراً کربوهیدراتی تغذیه میشوند (نام کواشیورکور از زبانی در کشور غنا گرفته شده است. این نام بیماریای را در کودک توصیف می کند که بعد از به دنیا آمدن کودک دیگر ایجاد شده است). میزان شیوع کواشیورکور در کشورهای دچار رکود اقتصادی آسیایی جنوب شرقی نیز بالاست. اشکالی با شدت کمتر ممکن است در سراسر جهان در مبتلایان به حالتهای اسهالی مزمن که در آنها پروتئین جذب نمی شود یا در مبتلایان به بیماریهایی که در آنها ازدسترفتن مزمن پروتئین رخ میدهد (مثلاً، آنتروپاتیهای از دستدهنده پروتئین، سندرم نفروتیک، یا پس از سوختگیهای وسیع) رخ دهند. مواردی از کواشیورکور به دنبال مدهای زودگذر جایگزینی شیر توسط فراوردههای برنج در ایالات متحده دیده شده است.

برخلاف ماراسموس، محرومیت چشمگیر از پروتئین با از دست رفتن شدید بخش پروتئینی احشایی مرتبط بوده و هیپوالبومینمی احاصله باعث خیز فراگیر یا و ابسته به ثقل می گردد (شکل ۱۷–۸). وزن کودکان مبتلا به کواشیورکور شدید نـوعاً

۸۰-۸۰٪ وزن طبیعی است. با این حال، ازدستدادن حقیقی وزن با افزایش احتباس مایع (خیز) پنهان می شود. باز هم برخلاف ماراسموس، مصونیت نسبی چربی زیرپوستی و توده ماهیچهای وجود دارد. ازدسترفتن متوسط این بخشها نیز ممكن است توسط خيز پنهان شود.

كودكان مبتلا به كواشيوركور ضايعات بوستى مشـخصکنندهای بـه صـورت نـواحـی مـتناوبی از هـــــيپرپيگمانتاسيون، مـــناطقي از پــوستهريزي٬، و هــیپوپیگمانتاسیون دارنـد کـه ظـاهری شـبیه بـه «رنگ پوسته شونده ۳» ایجاد می نمایند. تغییرات مو عبارتند از ازدسترفتن کلی رنگ یا بروز نوارهای متناوبی از موی کم رنگ و تیرهتر؛ بافت نازک و لخت؛ صافشدن موها؛ و ازدسترفتن اتصال محکم به پوست سر. سایر ویژگیهایی که کواشیورکور را از ماراسموس متمایز میسازند عبارتند از وجود کبد چرب (ناشی از کاهش ساخت پروتئینهای حامل لیپوپروتئینها) و پیدایش آپاتی ٔ، بی قراری، و از دست دادن اشتها. همانند ماراسموس، احتمال دارد که کمبود سایر ویتامینها و نیز نقائص در ایمنی و

^{1 -} hypoalbuminemia

³⁻ flaky paint

²⁻ desquamation

عفونتهای ثانویه وجود داشته باشند. مورد اخیر حالت کاتابولیک را افزایش می دهد و بدین ترتیب یک چرخه معیوب سوء تعذیه به راه میاندازد. باید تأکید شود که ماراسموس و کواشیورکور دو انتهای یک طیف هستند، و همپوشانی چشمگیری بین آن دو وجود دارد.

سوء تغزيه ثانه به

در ایالات متحده، سوءتغذیهٔ ثانویه اغلب در افراد مبتلا به بیماریهای مزمن در بیماران مسن طولانیمدت دیده میشود. تخمین زده می شود که بیش از ۵۰٪ افراد خانههای سالمندان در ایالات متحده سوءتغذیه دارند. کاهش وزن بیش از ۵۰٪ ناشی از سوءتغذیه، مرگومیر بیماران خانههای سالمندان را تا حدود ۵ برابر افزایش میدهد. شکل ویژه شدیدی از سوءتغذیه ثانویه، موسوم به کاشکسی، همراه با سرطانهای پیشرفته مشاهده می شود (فصل ۶). ضعف و تحلیل در این حالت به قدری اَشکار است که غالباً نشانه شومی از مرگ قریبالوقوع می باشد. با اینکه بی اشتهایی ممکن است تا حدودی توجیه گر این حالت باشد، ولی ممكن است كاشكسي قبل از كاهش اشتها بروز كند. علل زمینهای پیچیده هستند ولی به نظر می رسد سیتوکینهایی که توسط سلولهای سرطانی تولید می شود، و سیتوکینهایی (به خصوص TNF) که به عنوان قسمتی از پاسخ میزبان به سرطانهای پیشرفته ترشح میشوند، در آن نقش داشته باشند. هر دو نوع این عوامل به طور مستقیم تخریب پروتئینهای ماهیچه اسکلتی را تحریک می کنند. سیتوکینهایی مثل TNF نیز می توانند حرکت چربی از ذخایر لیپیدی را تحریک کنند.

ربختشناسي

تغییرات آناتومیک اصلی در PEM عبارتند از (۱) عدم رشد؛ (۲) خیز محیطی در کواشیورکور؛ و (۳) ازدسترفتن چربی بدن و آتروفی ماهیچهای، که در ماراسموس بارزتر

کبد در کواشیورکور، اما نه در ماراسموس، بزرگ و چرب است؛ سیروز سوار شده بر آن نادر است.

در کواشیورکور (در ماراسموس به ندرت) روده کوچک نشاندهنده کاهش در نمایه ٔ میتوزی در کریپتهای غدد می باشد، که این امر با آتروفی مخاطی و از دست رفتن پر زها و بے زهای ریےز مرتبط است. در ایے قبیل موارد، ازدسترفتن همزمان آنزیمهای روده کوچک رخ میدهد و در بیشتر موارد خود را به صورت کمبود دیساکاریداز

نشان میدهد. از اینرو، شیرخواران مبتلا بـه کـواشـیورکور عدم تحمل نسبت به لا کتات دارند و در ابتدا ممکن است به خوبی به یک رژیم غذایی قوی مبتنی بر شیر پاسخ ندهند. در صورت درمان، تغییرات مخاطی برگشتپذیر هستند.

مغز استخوان، هم درکواشیورکور و هم در ماراسموس ممکن است، عمدتاً به علت کاهش تعداد پیشسازهای سلول سرخ، هیپوپلاستیک باشد. بدین ترتیب، کمخونی معمولاً وجود دارد، که در بیشتر موارد کم خونی میکروسیتی و هیپوکرومیک است، اما وجود همزمان کمبود فولات ممکن است به بروز یک کم خونی مختلط میکروسیتی ـ ما كروسيتي منجر شود.

برخی مشاهده گران گزارش کردهاند که مغز در شیرخواران به دنیا آمده از مادران دچار سوءتغذیه و در شیرخوارانی که طی ۱ یا ۲ سال اول عمر دچار PEM می شوند نشان دهنده آتروفی مغزی، کاهش تعداد نورونها، و اختلال در میلینیزهشدن ماده سفید می باشد.

سیاری از تغییرات دیگر ممکن است وجود داشته باشند، شامل (۱) آتروفی تیموس و لنفوئید (که درکواشیورکور بارزتر از ماراسموس است)، (۲) تغییرات آناتومیک القاء شده توسط عفونتهای متناوب، به ویژه یا همه انواع کرمها و انگلهای آندمیک، و (۳) کمبود سایر مواد مغذی مورد نیاز از قبیل ید و ویتامینها.

بی اشتهایی عصبی و پراشتهایی

بیاشتهایی عصبی عبارت است از گرسنگی خود القاء شده که منجر به کاهش چشمگیر وزن میشود؛ پراشتهایی † وضعیتی است که در آن بیمار در غذا خوردن افراط کرده و سپس ایجاد استفراغ **مینماید**. پراشتهایی عصبی از بیاشتهایی عصبی شایع تر است و پیش اَگهی بهتری به همراه دارد. تخمین زده می شود که در ۲-۱٪ زنان و ۰/۱٪ مردان و در سن میانگین شروع ۲۰ سال اتفاق میافتد. بیاشتهایی عصبی در زنان جوانی که سابقاً سالم بودهاند و دچار وسواس لاغر شدن یا لاغر ماندن شدهاند ایجاد مي شود.

یافتههای بالینی موجود در بیاشتهایی عصبی عموماً مشابه یافتههای موجود در SAM شدید هستند. به علاوه، اثرات آن بر دستگاه غدد درون ریز برجسته میباشند. آمنوره، که ناشی از

کاهش ترشح هـورمون آزادکـننده گـنادوتروپین (GnRH) (و متعاقب أن كاهش ترشح هـورمون لوتـئينيزه كـننده (LH) و هورمون محرک فولیکول [FSH]^۳) میباشد، به قـدری شـایع است که وجود آن یک ویژگی مسجل کننده تشخیص این اختلال میباشد. سایر یافتههای شایع، که مربوط به کاهش رهاسازی هـورمون تيروئيد مى باشند، عبارتند از عدم تحمل سرما، برادیکاردی، یبوست، و تغییراتی در پوست و مو. علاوه بر این موارد، دهیدراسیون و اختلالات الکترولیتها نیز یافتههای شایعی هستند. پوست خشک و پوسته پوسته می شود و ممکن است به علت وجود کاروتن بیش از حد در خون زرد رنگ باشد. موی بدن ممکن است افزایش یابد اما معمولاً نازک و کم رنگ (لانوگو) است. تراكم استخواني، به احتمال زياد به علت پايين بودن سطوح استروژن (که تسریع یوکی استخوان بائسگی را تقلید می نمایند) کاهش می یابد. همان گونه که در PEM شدید انتظار می رود، کم خونی، لنفوپنی، و هیبوالبومینمی ممکن است وجود داشته باشند. یکی از عوارض عمده بی اشتهایی عصبی افزایش استعداد ابتلا به آریتمی و مرگ ناگهانی قلبی است، که به احتمال زیاد ناشی از هیپوکالمی می باشد.

در پراشتهایی، افراط در غذا خوردن یک امر عادی است. مقادير عظيمي از غذا، عمدتاً كربوهيدراتها، بلعيده مي شوند، فقط به این منظور که به دنبال آن ایجاد استفراغ انجام شود. هرچند بی نظمی های قاعدگی شایعند، اما آمنوره در کمتر از ۵۰٪ از مبتلایان به پراشتهایی رخ میدهد، که این امر احتمالاً به علت آن است که وزن و سطوح گنادوتروپین نزدیک به حد طبیعی حفظ می شوند. عوارض پزشکی عمده مربوط به القاء مستمر استفراغ می شوند و عبارتند از (۱) اختلالات الکترولیتی (هیپوکالمی)، که بیمار را مستعد ابتلا به آریتمیهای قلبی مینمایند؛ (۲) آسپیراسیون ریوی محتویات معدی؛ و (۳) پارگی مری و کاردیای معده. به هر حال این سندرم هیچ عالامت و نشانهای ندارد و تشخیص براساس ارزیابی روانی بیمار انجام مي گير د.

كمبود ويتامينها

قبل از این که عملکرد ویتامینها و نتایج کمبودشان را به صورت جداگانه خلاصه کنیم، بعضی موارد کلی به ترتیب ذکر میشوند: سیزده ویتامین برای سلامتی ضروری میباشند؛ چهار تا از آنها محلول در چربی بوده و بقیه محلول در آب $K ilde{E} ilde{D} ilde{A}$ میباشند. تمایز میان ویتامینهای محلول در چربی و محلول در آب حائز اهمیت است، چرا که هرچند ویتامینهای محلول در چربی با سهولت بیشتری در بدن ذخیره می شوند، اما احتمال دارد که در اختلالات سوء جذب

چربی به خوبی در مجرای گوارش جذب نشوند (فصل ۱۵). برخی ویتامینها می تو انند به طور درونـزاد سـاخته شـوند ــ ویتامین D از استروئیدهای پیشساز، ویتامین K و بیوتین توسط فلورمیکروبی روده، و نیاسین از تریپتوفان که یک اسید آمینه ضروری است. علی رغم این سنتز درونزاد، تأمین ویتامینها در رژیم غذایی برای حفظ سلامتی لازم است. كمبود ويتامينها ممكن است اوليه (با خاستگاه رژيم غذایی) یا ثانویه (به علت اختلالاتی در جذب رودهای، حمل در خون، ذخیره بافتی، یا تبدیل متابولیک) باشند.

در بخشهای زیر، حالتهای کمبود ویتامینهای A، D، A، و C با تفصیل اندکی شرح داده می شوند، چراکه عواقب ر بخت شناسی آنها دامنه گستردهای دارد، و سپس توضیح گذرا و فهرستواری از بقیه ویتامینها (K ، E)، و مجموعه B) و برخی از املاح ضروری ارائه می شود، چون پی آمدهای ریخت شناسی که در حالتهای کمبود این عناصر مشاهده می شوند از پیچیدگی کمتری برخوردارند.

A gulug

عملکردهای اصلی ویتامین A عبارتند از حفظ بینایی طبیعی، تنظیم رشد و تمایز سلول، و تنظیم متابولیسم لیپید. ویتامین A نام ژنریک گروهی از ترکیبات محلول در چربی است که شامل رتینول، رتینال و اسید رتینوئیک می شود و همگی فعالیتهای بیولوژیک مشابهی دارند. رتینول نام شیمیایی ویتامین A است. این شکل، شکل انتقالی ویتامین A است و بهصورت استورنتیول شکل ذخیرهای نیز محسوب می شود. یک عبارت بسیار مورد استفاده رتینوئید است که به ترکیبات طبیعی و شیمیایی مرتبط با ساختار ويتامين A اطلاق مي شود، اما اين تركيبات الزاما داراي فعالیت ویتامین A نمی باشند. منابع غذایی مهم ویتامین A حیوانی هستند (مثلاً، جگر، ماهی، تخممرغ و سایر پرندگان، شیر، کره). سبزیجات سبز برگدار و زرد از قبیل هویج، کدو، و اسفناج، تأمین کننده مقادیر زیادی از کاروتنوئیدها هستند، که بسیاری از آنها پیشویتامینهایی هستند که می توانند در بدن موجود زنده به ویتامین A فعال متابولیزه شوند؛ کارتینوئیدها ۳۰٪ ویتامین A رژیم غذایی را تشکیل میدهند و مهمترین آنها بتا- کاروتن است که به ویتامین A تبدیل می شود. رژیم توصیه شده مجاز برای ویتامین A توسط معادل های رتینول آن عرضه

¹⁻ gonadotropin-releasing hormone

²⁻ luteinizing hormone

³⁻ follicle-stimulating hormone

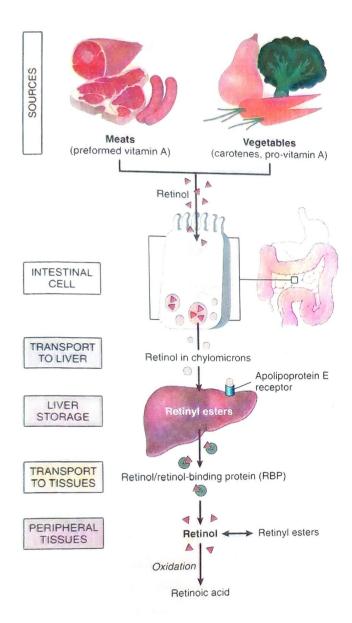
⁴⁻ lanugo

می شوند و شامل ویتامین A و بتا - کاروتن می باشد.

هضم و جذب کاروتنها و رتینوئیدها مستلزم وجود صفرا، و أنزيمهاي لوزالمعدي، ميباشد. رتينول (به صورت استر رتينول وارد بدن می شود) و بتا کاروتن از دیواره روده جذب می شوند و در آنجا eta- کاروتن به رتینول تبدیل می شود (شکل ۱۸-۸). سپس رتینول به شیلومیکرونها انتقال می یابد. جذب در سلولهای کبدی از طریق گیرنده آپولیپوپروتئین E صورت می گیرد. بیش از ۹۰٪ از ذخائر ویتامین A بدن در کبد، عمدتاً در سلولهای ستارهای اطراف سینوزوئیدی (ایتو)۱، ذخیره میشوند. در افراد طبیعی که یک رژیم غذایی کافی مصرف میکنند، این ذخائر برای محرومیتی بهمدت دستکم ۶ ماه کافی می باشند. استرهای رتینول در کبد ذخیره و آماده می شوند و قبل از اینکه آزاد شوند به پروتئین اختصاصی متصل شونده به رتینول ۲ (RBP) ساخته شده در كبد، اتصال مى يابند. برداشت رتينول و RBP در بافت محیطی به گیرندههای سطح سلولی RBP بستگی دارد. بعد از برداشت توسط سلولها، رتینول آزاد می شود و RBP به خون بازیافت می شود. ممکن است رتینول در بافتهای محیطی به صورت رتینیل استر ذخیره شود یا به شکل رتینوئیک اسید اکسید گردد.

کارکرد. در آدمی، کارکردهایی از ویتامین A که به بهترین وجه مشخص شدهاند به قرار زیر می باشند:

• حفظ بینایی طبیعی در نور کم. چهار شکل از رنگدانههای حاوی ویتامین A در فرآیند بینایی دخالت دارند: رودویسین^۳ موجود در استوانهها، که حساسترین رنگدانه نسبت به نور بوده و بنابراین در نور کم حائز اهمیت است، و سه یدویسین مرسلول های مخروطی، که هر یک از آنها به رنگهایی اختصاصی در نور زیاد پاسخ می دهند. ساخت رودویسین از رتینول مستلزم (۱) اکسیداسیون به رتینال تمام ترانس^۵، (۲) ایزومریزاسیون به ۱۱–سیس ـ رتینال، و (٣) برهمکنش ایسین، جهت تشکیل رودویسین می باشد. یک فوتون نوری باعث ایزومریزاسیون ۱۱-سیس ـ رتینول به رتینال تمام ترانس می شود و سلسلهای از تغییرات ساختاری در ردوپسین رخ می دهد که بیام بینایی را ایجاد می کند. در این فرآیند یک تکافه عصبی ایجاد می شود (از طریق ایجاد تغییراتی در پتانسیل غشاء) که از طریق نورونها از شبکیه به مغز انتقال می یابد. طی سازگاری با تاریکی قسمتی از رتینال تمام ترانس مجدداً به ۱۱-سیس ـ رتینال تبدیل می شود، اما اکثر أن احیاء و به رتینول تبدیل شده و در شبکیه گم می شود، که این امر حکم به لزوم دریافت مستمر رتینول می دهد.



شكل ۱۸-۸ متابوليسم ويتامين A.

فعال كردن تمايز سلولهاي تخصص يافته اپي تليال ويتامين A نقش مهمی در تمایز منظم اپی تلیوم ترشح کننده موکوس ایفا میکند؛ هنگامی که یک حالت کـمبود وجـود دارد، ایـن اپی تلیوم دستخوش متابلازی سنگفرشی و تمایز به یک اپی تلیوم کراتینیزه شونده می شود. فعال کردن گیرندههای اسید رتینوئیک (RARها) توسط لیگاندشان منجر به رهاسازی سرکوبکنندهها و تولید اجباری هترودیمرهایی با گیرندهٔ رتینوئید دیگری به نام گیرندهٔ رتینوئیک X (RXR)

4- iodopsin

1- Ito

²⁻ retinol binding

³⁻ rhodopsin

⁵⁻ all-trans retinal

می شود. هر دوی RAR و RXR، سه ایزوفرم X، B و Y دارند. هترودیمرهای RAR/RXR به عناصر پاسخ اسید رتینوئیک موجود در نواحی تنظیمی ژنهای سرکوبکنندهٔ تومور، و گیرندههای عوامل رشد، ژنهای سرکوبکنندهٔ تومور، و پروتئینهای ترشحی متصل می شوند. رتینوئیدها از طریق این اثرات، رشد و تمایز سلولی، کنترل چرخندهٔ سلولی، و سایر پاسخهای زیستی را تنظیم می کنند. اسید رتینوئیک تمام ترانس (ATRA) مشتق قوی ویتامین A است که اثرات تنظیم کننده تمایز سلولهای میلوئید خود را با اتصال به گیرندههای اسید رتینوئیک (RARs) ایفا می کند.

- اثرات متابولیک رتینوئیدها. باور بر این است که RXR توسط ۱۹ سیس رتینوئیک اسید فعال می شود و می تواند هـ ترودیمرهایی بـا سـایر گیرندههای هستهای (مانند گیرندههای دخیل در متابولیسم دارد، PPARها، و گیرندههای ویتامین D تشکیل دهـد. PPAها گسیرندههای ویتامین D تشکیل دهـد. ویرب (شامل تنظیم کنندههای کلیدی متابولیسم اسید چرب (شامل اکسیداسیون اسید چرب در چربی و عضله، چربیزایی، و متابولیسم لیپوپروتئین) می باشند. ارتباط بین RXR و می کند.
- بهبود ایمنی نسبت به عفونتها. ویتامین A در مقاومت میزبان در برابر عفونتها نقش ایفا می نماید. مکملهای ویتامین A، مرگومیر و ناتوانی ایجاد شده به علت برخی از اشكال اسهال را كاهش مي دهند. بهطور مشابه دريافت أن به صورت مکمل در کودکان دچار سرخک سنین قبل از دستان، به خصوص آنها که سوءتغذیه دارند می تواند مرگومیر و عوارض بیماری مثل اسیب چشمی و کوری را کاهش دهد. تأثیرات ویتامین A بر عفونتها احتمالاً ناشی از توانایی آن در تحریک سیستم ایمنی (با مکانیسمهایی شناخته نشده) است. عفونتها مى توانند فراهمى زيستى ويتامين A را احتمالاً با تحريك ياسخ حاد كاهش دهند. تحریک یاسخ حاد باعث جلوگیری از ساخت RBP در کبد می شود. کاهش ساخت RBP کبدی باعث کاهش در رتینول در گردش و در نتیجه کاهش فراهمی بافتی ویتامین A می شود. اثر مفید و پتامین A در بیماری های اسهالی ممکن است با ماندگاری یکیارچگی و بازسازی اپی تلیوم روده مرتبط باشد.

به علاوه، معلوم شده است که رتینوئیدها، بتا کاروتن، و برخی کاروتنوئیدهای مرتبط به عنوان عوامل محافظت کننده در برابر نور و ضد اکسیدکننده عمل مینمایند. رتینوئیدها تأثیرات

زیستی زیادی شامل تأثیر بر تکامل جنینی، تمایز سلولی، تکثیر و سوختوساز چربی دارند.

رتینوئیدها در بالین برای درمان اختلالات پوستی مانند آکنهٔ شدید و انواع حاصی از پسوریازیس، و همچنین برای درمان لوسمی پرومیلوسیتیک حاد استفاده می شوند. همان گونه که در فصل 3 بحث شد، رتینوئیک اسید تمام ترانس، از طریق توانایی اش در اتصال به پروتئین اتصالی PML-RAR α که مشخصهٔ این نوع از سرطان است، منجر به تمایز و درنتیجه آپوپتوز سلول های لوسمی پرومیلوسیتیک حاد می شود.

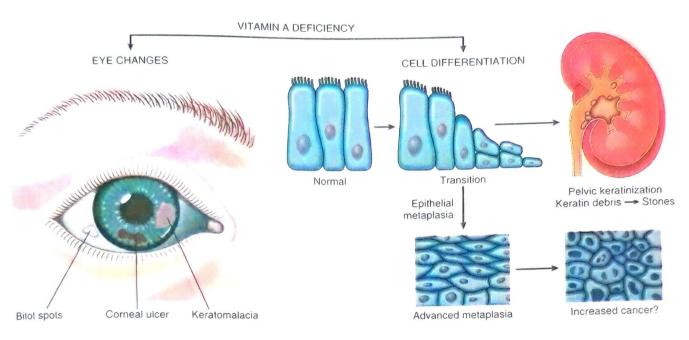
حالات کمبود. کمبود ویتامین A در سراسر جهان یا بر اساس تغذیه کمتر از حد عمومی و یا به صورت یک کمبود شرطی درمیان افرادی که به هر علت دچار سوء جذب چربیها هستند، رخ می دهد. در کودکان، ذخایر ویتامین A به دنبال عفونت تخلیه می گردد و جذب ویتامین نیز در نوزادان تازه متولد شده اندک است. در بالغین بیمارانی که سندرمهای سوء جذب از جمله سلیاک، کرون یا کولیت دارند دچار کمبود ویتامین A و سایر ویتامینهای محلول در چربی می شوند. جراحی bariatric و در افراد مسن استفاده مداوم از روغن معدنی به عنوان ملین سبب کمبود خواهد شد. اثرات متعدد کمبود ویتامین A در ادامه بحث

- همانطور که قبلاً نیز ذکر شد، ویتامین A جزیی از رودوپسین و سایر رنگدانه های بینایی است. بنابراین یکی از اولین تظاهرات کمبود ویتامین A اختلال بینایی، به ویژه در نور کم (شبکوری) می باشد.
- سایر اثرات کمبود ویتامین A مربوط به نقش این ویتامین در حفظ تمایز سلولهای اپی تلیال است (شکل ۱۹–۸). کمبود دایمی سبب یک سری تغییرات میشود که با متاپلازی اپی تلیوم و کراتینیزاسیون خود را نشان می دهند. خطرناکترین عارضه در چشمها رخ می دهد و گزروفتالمی (چشم خشک) نامیده میشود. نخست، همچنان که اپی تلیوم طبیعی اشکی و ترشح کننده موکوس توسط اپی تلیوم کراتینیزه شده جایگزین ترشح کننده موکوس توسط اپی تلیوم کراتینیزه شده جایگزین می شود، خشکی ملتحمه (گزروز) وجود دارد. به دنبال این امر تجمع خرده ریزه کراتینی در پلاکهای کوچک کدر (لکههای بیتو) و، در نهایت، خوردگی و ساییدگی سطوح ناصاف شده قرنیه ای مهراه با نرمشدگی و تخریب قرنیه (کراتومالاسی) و کوری کامل رخ می دهند.

¹⁻ peroxisome proliferator-activated receptors

²⁻ xerosis 3- Bitot's spots

⁴⁻ keratomalacia



شکل ۱۹–۸ کمبود ویتامین A. پیامدهای عمده آن در چشم و ایجاد متاپلازی کراتینیزه کننده سطوح تخصص یافته اپی تلیال. و نقش احتمالی آن متاپلازی اپی تلیال. شبکوری و نقص ایمنی به تصویر کشیده شدهاند.

- علاوه بر اپیتلیوم چشمی، اپیتلیوم پوشاننده گذرگاههای هوایی فوقانی و مجرای ادراری نیز توسط سلولهای سنگفرشی کراتینیزهشونده جایگزین میشوند (متاپلازی سنگفرشی). ازدسترفتن اپیتلیوم موکوسی ـ مژکی راههای هوایی زمینه را برای بروز عفونتهای ریوی ثانویه مهیا کرده، و کندهشدن و ریزش خردهریزه کراتینی در مجرای ادراری فرد را مستعد ابتلا به سنگهای کلیه و مثانه مینماید. هیپرپلازی و هیپرکراتینیزاسیون اپیدرم همراه با بسته شدن مجاری غدد ضمیمه پوستی ممکن است درماتوز فولیکولی یا پایولی ایجاد نماید.
- یک پیامد بسیار وخیم دیگر آویتامینوز A عبارت است از کمبود ایمنی. این اختلال در ایمنی منجر به بالاتر رفتن میزان مرگومیر در اثر عفونتهای شایع از قبیل سرخک، پنومونی، و اسهال عفونی می شود. در قسمتهایی از جهان که کمبود ویتامین A شایع است، دادن مکملهای غذایی مرگومیر را به میزان ۲۰٪ تا ۳۰٪ کاهش می دهد.

مسمومیت ویتامین A. مازاد ویتامین A، هم در کوتاهمدت و هم در دراز مدت، ممکن است تظاهرات سمی ایجاد نماید، این موضوع به علت مصرف مقادیر بسیار زیادی که توسط برخی فروشگاههای غذاهای بهداشتی تبلیغ می شود، مقداری نگرانی ایجاد میکند. هیپرویتامینوز A اولین بار در سال ۱۵۹۷ در مورد گریت دو ویر، ناخدای کشتی توصیف شد. وی و چند تن از دیگر

سکنه کشتی پس از مصرف کبد خرس قطبی دچار علایم شدند. به یاد داشته باشید همیشه در رژیم غذایی باید جانب اعتدال را نگهداشت و نیز بدانید که مسمومیت حاد ویتامین A در کسانی که از کبد وال، کوسه و حتی ماهی تن استفاده کردهاند، رخ داده است.

نشانهها و علایم بالینی هیپرویتامینوز حاد A عبارتند از سردرد، استفراغ، بهت و خیز پاپی بنشانههایی که مطرحکننده تومور مغزی هم میباشند. مسمومیت مرمن با کاهش وزن، بی اشتهایی، تهوع، استفراغ و درد استخوان و مفصل در ارتباط است. اسید رتینوئیک تولید استئوکلاستها و فعالیت آنها را تحریک کرده و این امر سبب افزایش جذب استخوان و بالارفتن خطر شکستگی میشود. هرچند رتینوئیدهای صناعی مورد استفاده جهت درمان آکنه با عوارض فوق الذکر مرتبط نمی باشند، اما به علت یک افزایش کاملاً اثبات شده در میزان نمی باشند، اما به علت یک افزایش کاملاً اثبات شده در میزان بروز ناهنجاریهای مادرزادی باید از به کارگیری آنها در آبستنی بروز ناهنجاریهای مادرزادی باید از به کارگیری آنها در آبستنی

D europ

کارکرد اصلی ویتامین محلول در چربی D عبارت است از حفظ سطوح پلاسمایی طبیعی کلسیم و فسفر برای پشتیبانی از عملکردهای متابولیک، آبی شدن استخوان و هدایت عصبی

عضلانی. در این سمت، ویتامین D برای جلوگیری از بیماریهای استخوانی در استیسم (در کودکان در حال رشدی که اپی فیزهایشان هنوز بسته نشدهاند) و استئومالاسی (در بزرگسالان) و تتانی ناشی از هیپوکلسمی لازم است. از جهت تتانی، ویتامین D غلظت مناسبکلسیم یونیزه موجود در بخش مایع برون سلولی را حفظ میکند. کافی نبودن کلسیم یونیزه موجود در مایع برون سلولی منجر به تحریک مداوم ماهیچه میشود، که این امر به حالت تحریک مداوم ماهیچه (تتانی) منتهی میگردد. در اینجا ما توجه خود را بر کارکرد ویتامین D در تنظیم سطوح کلسیم سرم متمرکز خواهیم کرد.

متابولیسم. منبع اصلی ویتامین D برای انسانها، سنتز درونزاد آن در پوست از طریق تبدیل فتوشیمیایی یک ماده پیشساز به نام ۷- دهیدروکلسترول است که به وسیله انرژی حاصل از نور فرابنفش (UV) خورشید یا منابع مصنوعی مولد این اشعه انجام مى شود. این تركیب تحت تأثیر اشعه به كله كلسفرول (وبتامین D₃ برای راحتی همان vitD نامیده می شود) تبدیل می شود. تحت شرایط معمولی تماس با نور خورشید، حدود ۹۰٪ ویتامین D موردنیاز به طور درونزاد از ۷- دهیدروکلسترول موجود در يوشت مشتق مي شود. با اين حال، افراد سياه پوست ممكن است سطوح تولید ویتامین D کمتری به علت پیگمانتاسیون ملانین داشته باشند (که بهای کمی برای حفاظت در برابر سرطانهای الحاد شده به علت UV است). درصد كم باقيمانده بايد از منابع غذایی از قبیل ماهیهای آبهای عمیق، گیاهان، و غلات، به دست آورده شود. در منابع گیاهی، ویتامین D به شکل پیشساز خود (ارگوسترول) وجود دارد، که در بدن به ویتامین D تبدیل می شود.

متابولیسم ویتامین D را میتوان به صورت زیر نشان داد (شکل ۲۰–۸):

- ۱. جذب ویتامین D همراه با سایر چربیها در روده یا ساخت آن از پیش سازهای موجود در پوست.
- ۲. اتصال به یک α_1 گلوبولین پلاسمایی (پروتئین متصل شونده به ویتامین α_1)، و حمل به کبد.
- ۳. تبدیل به ۲۵– هیدروکسی ویتامین D (OH-D) توسط ۲۵– هیدروکسیلاز موجود در کبد.
- $-\alpha_1$ بــه 25-OH-D بــه 1,25-(OH)2-D ميدروكسيلاز موجود در كليه؛ اين ماده از نظر بيولوژيک فعال ترين شكل ويتامين D است.

تولید OH)₂-D)-1,25 توسط کلیه از طریق سه مکـانیسم تنظیم میشود:

- هیپوکلسمی، ترشح هو رمو ن پاراتیروئید (PTH) را، که به نوبه خود تبدیل OH-D-25 به $_2$ -OH) را از طریق فعال کردن $_1$ هیدروکسیلاز تقویت میکند، تحریک می نماید.
- هیپوفسفاتمی به طور مستقیم α_1 هیدروکسیلاز را فعال کرده و بدین ترتیب تشکیل α_1 (OH) هیدن ترتیب تشکیل α_2 افزایش می دهد.

کارکرد. OH₂-D₂-D₃-D₄ همانند سایر هورمونهای استروئیدی و رتینوئیدها، ازطریق اتصال به یک گیرنده هستهای با میل ترکیبی PNA بالا عمل می نماید، که به نوبه خود به ردیفهای تنظیمی متصل شده، نسخه برداری از ژنهای هدف به خصوصی را القاء می کند گیرنده های P_2 -D₄-D₅ در اکثر سلولهای هسته دار بدن وجود دارند و پیامهایی ایجاد می کنند که باعث فعالیتهای متعدد زیستی (غیر از آنهایی که در هومئوستاز کلسیم و فسفر دخیل اند) می شوند؛ با این حال شناخته شده ترین عملکرد ویتامین P_3 مرتبط با حفظ سطوح پلاسمایی کلسیم و فسفر از طریق روده، استخوانها و کلیه ها است (شکل P_3 -A).

شكل فعال ويتامين D:

- جذب روده ای کلیسم را از طریق افزایش انتقال کلسیم در انتروسیتها تحریک می کند.
- بازجذب کلسیم در لوله های دیستال کلیه را تحریک می نماید.
- با PTH در تنظیم کلسیم خون همکاری میکند. این تنظیم از طریق افزایش لیگاند RANK روی استئوبلاستها که گیرندههای RANK را بر روی پیشسازهای استئوکلاست فعال میکنند، اتفاق میافتد. فعال شدن RANK پیغامهایی ایجاد میکند که تمایز استئوکلاست و فعالیت جذبی استخوان را افزایش میدهند (فصل ۲۱).
- افزایش مینرالیزاسیون استخوان. ویتامین D برای استخوانی شدن ماتریکس استخوانی و غضروف اپیفیزی در زمان ایجاد استخوانهای دراز و مسطح موردنیاز است. حدس زده میشود که استئوبلاستها پروتئین استئوکلسین متصل شونده به کلسیم (که رسوب کلسیم را افزایش میدهد) را تولید میکنند.

شایان ذکر است که اثرات ویتامین D بر استخوان به سطوح پلاسمایی کلسیم بستگی دارد. از طرفی در وضعیت هیپوکلسمی،

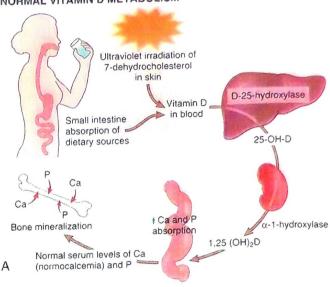
حالتهاي كمبود

راشیتیسم در کودکان در حال رشد و استئومالاسی در بزرگسالان، بیماریهای اسکلتی منتشری در سراسر جهان هستند. این بیماریها ممکن است در نتیجه کمبودهای کلسیم و ویتامین D رژیم غذایی رخ دهند، ولی احتمالاً عامل مهمتر بروز آنها تماس محدود با نور خورشید است (مثلاً به دلیل حجاب سنگین زنان، کودکان مادران مبتلا به کمبود ویتامین D یا نوزادان مادران چندزا که به دلیل شیردهی دچار کمبود ویتامین D هستند یا مناطق شمالی که بهره زیادی از نور خورشید نمی برند). سایر علل كمتر شايع راشي تيسم و استئومالاسي اختلالات كليوي ایجادکننده کاهش ساخت D (OH)2-D یا دفع فسفات و اختلالات سوءجذب هستند. اگرچه راشی تیسم و استئومالاسی به ندرت در افراد غیر از گروه پرخطر رخ می دهد، اشکال خفیف تر کمبود ویتامین D (که نارسایی ویتامین D نامیده می شود) دچار ازدست رفتن استخوان و شکستگی لگن در دوران پیری می شوند. مطالعات نشان می دهند که امکان دارد ویتامین D برای جلوگیری از دمینرالیزاسیون استخوانها اهمیت داشته باشد. در حال حاضر روشن شده که دیگرگونگیهای ژنتیکی مشخص شدهای از گیرندههای ویتامین D با از دست دادن سریع مواد معدنی در طی پیر شدن و انواع خاصی از استئویروز فامیلی ارتباط دارند (فصل ۲۱).

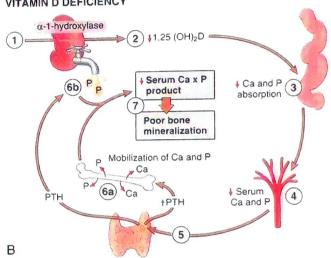
كمبود ويتامين D، صرفنظر از اساس أن، معمولاً باعث هیپوکلسمی می شود. هنگامی که هیپوکلسمی رخ می دهد تولید افزایش می یابد، که $-\alpha_1$ (۱) هیدروکسیلاز کلیوی را فعال PTH می سازد و بدین ترتیب مقدار ویتامین D فعال و جذب کلسیم را افزایش می دهد؛ (۲) کلسیم را از استخوان بسیج می کند؛ (۳) دفع کلیوی کلسیم را کاهش میدهد؛ و (۴) دفع کلیوی فسفات را افزایش میدهد. بدین ترتیب، سطح سرمی کلسیم به نزدیک حد طبیعی برگردانده می شود، اما هیپوفسفاتمی ادامه می یابد، و بنابراین تهنشینی مواد معدنی در استخون دچار اختلال می شود.

درک تعییرات ریختشناختی موجود در راشیتیسم و استئومالاسي با خلاصه كوتاهي از تكامل و حفظ طبيعي استخوان تسهیل می شود. تکامل استخوان های مسطح موجود در استخوان بندی مستلزم استخوانی شدن درون غشائی است، در حالی که تشکیل استخوانهای بلند لولهای معرف استخوانی شدن آندوکوندرال (داخل غضروفی) است. در تشکیل درون غشائی استخوان، سلولهای مزانشیمی مستقیماً به استئوبلاستها تمایز مییابند، که بستر کلاژنی استئوئید را که کلسیم روی آن تهنشین می شود می سازند. برعکس، در استخوانی شدن آندوکوندرال، مواد معدنی موقتاً در غضروف در حال رشد موجود در محل صفحات اپیفیزی تـهنشین شـده و

NORMAL VITAMIN D METABOLISM

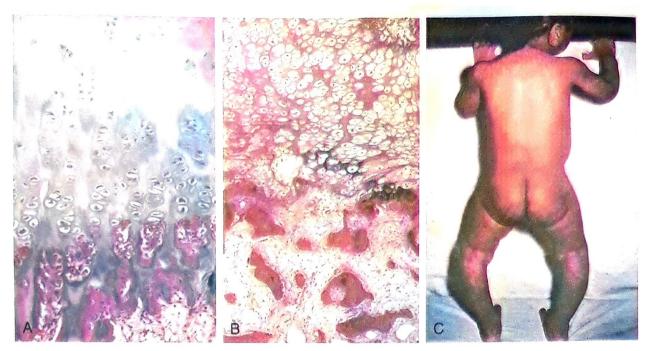


VITAMIN D DEFICIENCY



شعكل ۲۰ (A) طرح متابوليسم طبيعي ويتامين D. (B) كمبود ویتامین D. سوبسترای کافی برای هیدروکسیلازکلیوی وجود ندارد (۱)، که این امر باعث کمبود OH)-25 (۲)، و جذب ناقص کلسیم و فسفر از روده (۳)، همراه با افت بعدی در سطوح سرمی هردوی آنها (۴) مى شود. هيپوكلسمى غدد پاراتيروئيد را فعال كرده (۵)، و باعث بسیج شدن کلسیم و فسفر از استخوان می شود (٦a). همزمان، هورمون پاراتیروئید (PTH) باعث اتلاف فسفر در ادرار(٦b) و احتباس کلسیم می شود. در نتیجه، سطوح سرمی کلسیم طبیعی یا تقریباً طبیعی بوده اما فسفات پایین است؛ از این رو، ته نشینی مواد معدنی در استخوانها مختل مي شو د (۷).

و فسفراز PTH برداشت کلسیم و فسفراز $1,25-(OH)_2-D$ استخوان را برای حمایت سطوح خونی افزایش می دهد و از طرف دیگر در وضعیت کلسیم طبیعی، ویتامین D برای رسوب کلسیم در غضروف ایی فیزی و ماتریکس استئوئید موردنیاز است.



شکل ۲۱-۸ راشیتیسم. (A) جزئیات یک پیوستگاه دندهای ـ غضروفی راشیتیسمی. سد غضروف از بین رفته است. ترابکولهای تیره تر، استخوان قدیمی کاملاً شکل گرفته هستند، اما ترابکولهای کمرنگ تر متشکل از استئوئید کلسیفیه نشدهاند. (B) جهت مقایسه، پیوستگاه دندهای ـ غضروفی طبیعی در یک کودک کم سن و سال نشاندهنده انتقال منظم از غضروف به تشکیل استخوان جدید می باشد. (C) به خمیدگی پاها به عنوان نتیجهای از میزالیزاسیون ناکامل استخوان در کودکی باریک تر توجه کنید.

سپس به تدریج جذب شده و توسط بستر استئوئید، که دستخوش تهنشینی مواد معدنی می شود تا ایجاد استخوان نماید، جایگزین می گردد (شکل -11A).

ريختشناسي

اختلال اساسی، هم در راشیتیسم و هم در استئومالاسی، عبارت است از مازاد بستری که مواد معدنی در آن تهنشین نشدهاند. با این حال، تغییراتی که در استخوانهای در حال رشد کودکان مبتلا به راشیتیسم رخ میدهند با کلسیفیکاسیون موقتی ناکافی غضروف اپیفیزی که رشد آندوکوندریال استخوانی را مختل میسازد دچار عارضه میشود. توالی زیر در راشیتیسم به وجود میآید:

- رشد بیش از حد غضروف اپی فیزی در اثر کاسیفیکاسیون موقتی ناکافی و رسیده نشدن و متلاشی نشدن سلولهای غضروفی.
- باقیماندن تودههای کج و معوج و نامنظم غضروفی، که بسیاری از آنها به درون حفره مغز استخوان برآمدگی پیدا میکنند.
- تهنشینی بستر استئوئید بر روی بقایای غضروفی که
 مواد معدنی به طور ناکافی در آنها تهنشین شدهاند.

- ازهمگسیختگی جایگزینشدن منظم غضروف توسط بستر استئوئید، همراه با بزرگی و گسترش جانبی پیوستگاه استخوانی ـ غضروفی (شکل ۲۱B –۸).
- رشد بیش از حد و غیرطبیعی مویرگها و فیبروبلاستها در این منطقه آشفته به علت وجود شکستگیهای میکروسکوپی و فشارهای وارده بر استخوانی که مواد معدنی به طور ناکافی در آن تهنشین شده، ضعیف بوده و به خوبی تشکیل نشده است.
- ازشکلافتادگی استخوانبندی به علت ازدسترفتن سختی ساختاری استخوانهای در حال پیدایش.

ترکیب تغییرات اسکلتی ظاهری به شدت فرآیند راشیتیسمی؛ مدت آن؛ و به ویژه فشارهایی که تک تک استخوانها متحمل میشوند، بستگی دارد. طی مرحلهای از شیرخوارگی که کودک هنوز راه نمیرود، سروسینه بیشترین فشارها را متحمل میشوند. استخوانهای نرم شده پسسری ممکن است مسطح شوند، و استخوانهای آهیانهای میتوانند در اثر فشار به طرف داخل تاب

بردارند؛ با برداشتن فشار، برگشت کشسان ۱ استخوانها را با صدا از هم باز کرده و آنها را در موقعیتهای اصلی خود قرار میدهد (**کرانیوتابس**). مازاد بودن استئوئید باعث **برآمدهشدن پیشانی** و چهارگوششدن ظاهر سر میشود. از شکل افتادگی قفسه سینه ناشی از رشد بیش از حد غضروف یا بافت استئوئید در محل پیوستگاه دندهای ـ غضروفی است، که ایجاد «تسبیح راشیتیسمی» مینمایند. مناطق متافیزی ضعیف شده دندهها در معرض کشش ماهیچههای تنفسی قرار داشته و بدین ترتیب به سمت داخل خم میشوند، که این امر برآمدگی قدامی جناغ (ازشکلافتادگی سینه کبوتری) را ایجاد مینماید. این کشش رو به داخل در لبه دیافراگم **ناودان هاریسون ^۲ را** ایجاد مىنمايد، كه حفره توراكس را در لبه تحتاني قفسه سينه دور مىزند. لگن خاصره ممكن است دچار از شكل افتادگى شود. اگر بچهای که راه می رود دچار راشیتیسم شود، احتمال دارد که از شکلافتادگیها ستون مهرها، لگن، و استخوانهای بلند (مثلاً، تیبیا) را درگیر نمایند، که این امر چشمگیرتر از همه باعث لوردوز كمرى و خميده شدن ساق پا مى شود (شكل (A-Y1C

در بـزرگسالان فقدان ویتامین D قالبگیری مجدد طبیعی استخوان را که در سراسر عمر رخ میدهد مختل میسازد. مواد معدنی به طور نا کافی بر روی بستر استئوئید جديداً تشكيل شده نهادهشده توسط استئوبلاستها تهنشين می شوند، بدین ترتیب مازاد استئوئید پابرجا را ایجاد مىنمايند كه مشخصه استئومالاسى است. هرچند شكل استخوانها مبتلا نمى شود، اما استخوان مبتلا ضعيف بوده و در بـرابـر شکستگیهای واضح یا میکروسکویی، که با بیشترین احتمال اجسام مهرهای و گردن استخون ران را مبتلا میسازند، آسیبپذیر است. از نظر بافتشناختی، استئوئیدی که مواد کانی در آن وجود ندارد به صورت لایه ضخیم شدهای از بستر (که در آمادشهای ٔ هماتوکسیلین و ائوزین رنگ صورتی به خود می گیرد) دیده می شود که دور تیغههائی که بازوفیلیک تر بوده و به طور طبی<mark>عی دارای کانی</mark> شدهاند، مرتب شده است.

اثرات غير اسكلتي ويتامين D. همان طور كه قبلاً اشاره شد، گیرندهٔ ویتامین D در سلولها و بافتهای متفاوتی که در هموستاز کلسیم و فسفر دخیل نیستند نیز وجود دارد. به علاوهها، ماكروفازها، كراتينوسيتها، وساير بافتهايي مانند

پستان، پروستات، و کولون توانایی تولید ۲۵٬۱ دیهیدروکسی ویتامین D را دارند. به نظر می رسد که فعال سازی ناشی از پاتوژن گیرندههای مشابه Toll در ماکروفاژها منجر به افزایش بيان گيرندهٔ ويتامين D افزايش سنتز موضعي ٢٥،١-دی هیدروکسی ویتامین D می شود. این منجر به فعال سازی بیان ژن وابسته به ویتامین D در ماکروفاژها و سایر سلولهای ایمنی همسایه می شود. اثر قطعی این تغییرات بر پاسخ ایمنی هنوز مشخص نشده است. به نظر میرسد که در بعضی از بیماران مبتلا به سل، مکملهای ویتامین D منجر به افزایش، شمارش لکوسیتی و بهبود پاکسازی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می شود. همچنین گزارش شده است که سطوح پایین ۲۵،۱-دی هیدروکسی ویتامین D (۲۰ng/mL) با افزایش ۳۰ تا ۵۰ درصدی بروز سرطانهای پستان، پروستات، و کولون همراه است، اما این که مکمل ویتامین D موجب کاهش خطر سرطان مي شود يا نه هنوز قطعاً مشخص نشده است.

مسمومیت. تماس طولانی مدت با نور خورشید سبب تولید بیش از حد ویتامین D نمی شود ولی مصرف خوراکی مقادیر بیش از حد این ویتامین می تواند سبب هیپرویتامینوز شود. در کودکان، افزایش ویتامین D سبب کلسیفیکاسیون در بافتهای نرم از جمله کلیهها می شود و در بالغین نیز سبب درد و هیپرکلسمی می گردد. به طور کلی، باید اشاره کنیم که توان سمی این ویتامین به قدری زیاد است که از مقادیر به اندازه کافی زیاد آن، به عنوان یک جونده کش قوی استفاده می شود.

ویتامین C (اسیر اسکوریک)

 0 کمبود ویتامین محلول در آب 0 منجر به پیدایش اسکوروی می شود، که عمدتاً با بیماری استخوانی در کودکان در حال رشد و خــونریزی و نــقص درالتــیام زخــم، هـم در کـودکان و هـم در بزرگسالان، مشخص میشود. ملوانان نیروی دریایی سلطنتی انگلستان با اسم مستعار «Limeys» نامیده می شوند، چرا که در اواخر قرن ۱۸ ارتش این کشور جهت جلوگیری از اسکوروی در طول سفر دریایی به ملوانان خود آب مرکبات و لیمو می داد. در سال ۱۹۳۲ اسید اسکوربیک شناسایی و ساخته شد. برخلاف ویتامین D اسید اسکوربیک نمی تواند به طور درونزاد ساخته شود، و بنابراین آدمی کاملاً به دریافت آن از طریق غذا وابسته است. اسید اسکوربیک در شیر و برخی فرآوردههای حیوانی

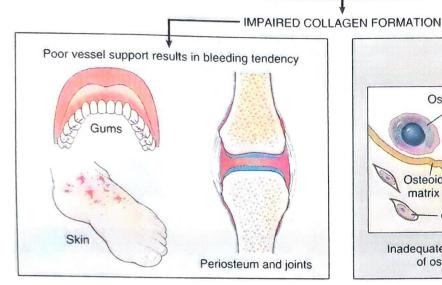
²⁻ Harrison's groove

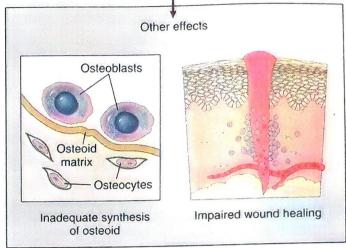
⁴⁻ perparations

^{1 -} clastic recoil 3- lumbar lordosis

⁵⁻ scurvy

VITAMIN C DEFICIENCY





شعکل ۲۲-۸ پیامدهای عمده کمبود ویتامین C به علت تشکیل ناقص کلاژن.

(جگر، ماهی) وجود داشته و در انواع میوهها و سبزیجات فراوان است. همه رژیمهای غذایی، مقادیر کافی از ویتامین C فراهم می سازند. همه رژیمها به جز رژیمهای محدودکننده مقادیر کافی از ویتامین C را فراهم می کنند.

عملکرد. اسید اسکوربیک از طریق تسریع واکنشهای هیدروکسیلاسیون و آمیداسیون در مسیرهای مختلف بیوسنتزی کارکرد دارد. کارکردی از ویتامین C که با بیشترین وضوح به اثنات رسده است عبارت است از فعال کردن پرولیل و لیزیل هیدروکسیلازها از پیش سازهای غیرفعال، که این امر زمینه را براي هيدروكسيلاسيون پروكلاژن فراهم ميسازد. ب وکلاژنهایی که به طور ناکافی هیدروکسیلهشده باشند نمی توانند یک آرایش فضائی پایدار مارپیچی کسب کنند و نمى توانند به طور كافى اتصال متقاطع داشته باشند، بنابراين به خوبی از فیبروبلاستها ترشح نمی شوند. آنهایی که ترشح می شوند فاقد استحکام کششی بوده، محلول تر بوده و در برابر تجزیه أنزیمی آسیبپذیرترند. کلاژن، که در حالت طبیعی بالاترین محتوای هیدروکسی پرولین را دارد، بیش از همه مبتلا می شود (بهویژه در رگهای خونی، که این امر علت اصلی استعداد بروز خونریزی در اسکوروی میباشد). به علاوه، به نظر میرسد که کمبود ویتامین C منجر به سرکوب میزان ساخت پپتیدهای کلاژنی میشود، که این اثر مستقل از اثری است که بر ه يدروكسيلاسيون پرولين اعتمال مي شود. ويتامين C خصوصیات ضد اکسیدکنندگی انیز دارد که شامل توانایی لاشهخواری رادیکالهای آزاد به طور مستقیم و شرکت در

واکنشهای متابولیسمی است که شکل ضداکسیدکننده ویتامین E را تولید میکنند.

موارد کمبود. نتایج کمبود ویتامین C در شکل ۲۲-۸ نشان داده شده است. خوشبختانه به علت فراوانی اسید اسکوربیک در بسیاری از غذاها، اسکوروی دیگر یک مسئله جهانگیر نیست، هرچند این بیماری گاهی، حتی در جمعیتهای مرفه، به صورت یک کمبود ثانویه دیده میشود، به ویژه در میان افراد سالخورده، افرادی که تنها زندگی میکنند، و الکلیها ـ که همگی گروههایی هستند که اغلب طرح غذا خوردنشان عجیب و غریب و ناکافی است. گهگاه اسکوروی دربیمارانی که تحت دیالیز صفاقی و همودیالیز قرار میگیرند و در میان کسانی که از طرح غذایی مد روز تبعیت میکنند پدیدار می شود.

مسمومیت. این تصور عمومی که مصرف مقادیر زیاد ویتامین C اثر حفاظتی در برابر سرماخوردگی دارد و یا دست کم نشانههای آن را تخفیف می دهد، تاکنون توسط مطالعات بالینی کنترل شده تأیید نشده است. بهبود خفیفی که ممکن است به دنبال مصرف این ویتامین در سرماخوردگی رخ دهد، احتمالاً ناشی از اثر آنتی هیستامینی ضیعف اسید آسکوربیک می باشد. مقادیر اضافی این ویتامین به سرعت از طریق ادرار دفع می شوند، ولی گاهی اوقات سبب اوریکوزوری و افزایش جذب آهن شده و احتمال ضافه بار آهن را بیشتر می کنند.

جدول ۹-۸ ویتامینها:	: عملکرد اصلی و سندرمهای کمبود	
ويتامين	عملكود	سندرمهای کمبود
محلول در چربی		The second secon
ويتامين A	جزیی از رنگدانهٔ بینایی	شبکوری، خشکی چشم، کوری
	حفظ اپی تلیوم اختصاصی	متاپلازی سنگفرشی
	حفظ مقاومت در برابر عفونت	استعداد عفونت به ویژه سرخک
ويتامين D	تسهیل جذب رودهای کلسیم و فسفر و معدنی شدن	راش <i>ی ت</i> یسم در کودکان
	استخوان	استئومالاسی در بالغین
ويتامين E	آنتی اکسیدان اصلی از بین برندهٔ رادیکالهای آزاد	تخریب نخاعی ـ مخچهای
ویتامین K	کوفاکتورکربوکسیلاسیون کبدی مواد پیش انعقادی – فاکتور	خونریزی شدید
	II (پروترومبین)، VII، VII؛ پروتئین C و S	
محلول در آب		
ویتامین B ₁ (تیامین)	نظیر پیروفسفات، کوآنزیم واکنشهای دکربوکسیلاسیون	بریبری خشک و مرطوب، سندرم ورنیکه، سندرم
	است	كورساكوف
ويتامين B ₂	بــه كــوآنزيم فــلاوين مــونونوكلئوتيد و فــلاوين آدنـين	أريبوفلاوينوز، شقاق لبها، تورم دهان، التهاب زبان،
(ريبوفلاوين)	دی نوکلئو تید تبدیل می شود، کوفاکتور بسیاری از آنزیمها در	درماتیت، ر <i>گ</i> زایی قرنیه
	متابوليسم واسطهاى	
نیاسین	به نیکونینامید آدنین دینوکلئوتید (NAD)، و فسفات	پلاگر ـ دمان <i>س</i> ، درماتیت و اسهال
	NAD تبدیل می شود. در بسیاری از واکنشهای احیا	
	شرکت میکند	
ويتامين B ₆	مشتقات اَن به عنوان کواَنزیم در واکنشهای واسطهای	شقاق لب، التهاب زبان، درماتیت، نوروپاتی محیطی
(اسپيريدوكسين)	شرکت میکند	
ويتامين B ₁₂	مورد نیاز برای متابولیسم فولات و ساخت DNA حفط	بیماری چند دستگاهی (کمخونی بدخیم مگالوبلاستیک و
	ميلنيزاسيون طناب نخاعي	دژنراسیون خلفی - جانبی طناب نخاعی)
ويتامين C	در بسیاری واکینشهای اکسیداسیون ـ احیا و	اسکوروی
	هيدروكسيلاسيون كلاژن شركت مىكند	
فولات	ضروری برای انتقال و استفاده از واحد ۱-کربن در ساخت	کم خونی مگالوبلاستیک، نقایص لوله عصبی
	DNA	
اسید پانتوتنیک	دخیل در کوآنزیم A	هیچ سندرم تجربی شناسایی نشده است
بيوتين	کوفاکتور واکنشها <i>ی ک</i> ربوکسیلاسیون	هیچ سندرم بالینی به وضوح توصیف نشده است
<u> </u>		

سایر ویتامینها و برخی از مواد معدنی ضروری به طور خلاصه در جدولهای ۹-۸ و ۱۰-۸ مورد اشاره قرار گرفتهاند. اسید فولیک و ویتامین B_{12} در فصل ۱۲ شرح داده خواهند شد.

خلاصه

بیماریهای تغذیهای

SAM اولیه، علت شایع مرگومیر کودکان در کشورهای فقیر است. دو سندرم اولیه سوءتغذیه پروتئین _ انرژی، ماراسموس و کواشیورکور هستند.

نوع ثانویه SAM در بیماران مبتلا به بیماری مزمن و سرطان پیشرفته دیده می شود (به عنوان نتیجهای از كاشكسى).

- کواشیورکور با هیپوآلبومینمی، تورم عمومی، کبد چرب، تغییرات پوستی و نقایص ایمنی خود را نشان میدهد. علت این عارضه رژیم کم پروتثین اما با کالری طبیعی
- ماراسموس با ضعف و لاغرى كه حاصل از دست رفتن توده عضلانی و چربی به همراه ثبات آلبومین سرم

جدول ۱۰-۸ عناصر کمیاب انتخابی و سندرمهای کمبود آنها

¥ 13,12 8 13		THE TAX A CONTRACT OF THE PARTY
عملكرد	اساس کمبود	ویژگیهای بالینی
جزئی از آنزیمها، عمدتاً اکسیدازها	تجویز ناکافی مکملها به رژیمهای	بثورات اطراف چشم، دهان، بینی، و
	غذایی ساختگی؛	م_قعد، م_وسوم بـه أكـرودرماتيت
	اختلال در جذب ناشی از سایر اجزاء	انتروپاتیک؛
		بی اشتهایی و اسهال؛ تأخیر در رشد
		كودكان؛ افت عملكرد ذهني؛ اختلال
		ترمیم زخم و پاسخهای ایمنی؛ اختلال
		دید در شب؛ ناباروری
جــزء ضـروری هــموگلوبین و نــیز تــعدادی از	رژیم غذایی ناکافی؛	أنمى هيپوكروم ميكروسيتي
متالواً نزیمهای حاوی اَهن		
جزئی از هورمون تیرویید	میزان ناکافی در غذا و آب	گواتر و هیپوتیروئیدی
etaاکسیداز، دوپامین eta -	تجویز تکمیلی ناکامل به رژیم غذایی	ضعف عضلانی؛ نقائص نورولوژیک؛
	ساختگ ی ؛	اتصالات جانبي غيرطبيعي كلاژن
ناشناخته دخيل در اتصالات متقاطع كلاژن	اختلال جذب	
در طول آلی سازی مجدد دندان، جایگزین کلسیم	منابع ناکافی در خاک و آب؛	پوسیدگی دندان
	مصرف ناكافي مكملها	
(دخیل در کلاژن در هم آمیخته)		
جزئی از گلوتاتیون پراکسیداز؛	مقادیر ناکافی در خاک و آب	م_یوپاتی؛ کاردیومیوپاتی (بیماری
همراه با ویتام <mark>ین E، ضدا کسیدکنندگی</mark>		(Keshan
	عملکرد جزئی از آنزیمها، عمدتاً اکسیدازها جزئی از آنزیمهای عمدتاً اکسیدازها متالوآنزیمهای حاوی آهن جزئی از هورمون تیرویید جرئی از سیتوکروم c اکسیداز، دوپامین ههمیدروکسیلاز، تیروزیناز، لیزیل اکسیداز، و آنزیم ناشناخته دخیل در اتصالات متقاطع کلاژن در طول آلیسازی مجدد دندان، جایگزین کلسیم شده و فلوروپاتیت و لیزیل اکسیداز را تولید میکند (دخیل در کلاژن در هم آمیخته)	عملکرد جزئی از آنزیمها، عمدتاً اکسیدازها تجویز ناکافی مکملها به رژیمهای غذایی ساختگی؛ خذایی ساختگی؛ اختلال در جذب ناشی از سایر اجزاء درئیم غذایی؛ خطای مادرزادی متابولیسم رژیم غذایی؛ خطای مادرزادی متابولیسم متالوآنزیمهای حاوی آهن دفع مزمن خون میزان ناکافی در غذا و آب جزئی از هورمون تیرویید میزان ناکافی در غذا و آب سختگی؛ تجویز تکمیلی ناکامل به رژیم غذایی هیدروکسیلاز، تیروزیناز، لیزیل اکسیداز، و آنزیم ساختگی؛ اختلال جذب ناشناخته دخیل در اتصالات متقاطع کلاژن ناشناخته دخیل در اتصالات متقاطع کلاژن در طول آلیسازی مجدد دندان، جایگزین کلسیم شده و فلوروپاتیت و لیزیل اکسیداز را تولید میکند در خاک و آب؛ دخیل در کلاژن در هم آمیخته) مقادیر ناکافی در خاک و آب؛ درخیل در کلاژن در هم آمیخته)

است خود را نشان میدهد. علت این عارضه، رژیم فاقد کالری همراه یا بدون همراهی با پروتئین است.

- بیاشتهایی عصبی نوعی گرسنگی عمدی است و با آمنوره و عوارض متعدد سطوح پایین هورمون تیروئید خود را نشان میدهد. پراشتهایی عصبی به استفراغ عمدی برای برگرداندن غذای اضافی خورده شده اطلاق میشود.
- ویستامینهای A و D محلول در چربی هستند و محدودهٔ فعالیت بالایی دارند. ویتامین C و اعضای خانواده ویتامین B محلول در آب هستند (در جدول ۹-۸ فهرست عملکرد ویتامینها و علایم کمبود آنها آمده است).

چاقي

چاقی مفرط (obesity) و وزن بالا منجر به افزایش بروز مهم ترین بیماریهای انسان (شامل دیابت نوع ۲، دیس لیپیدی، بیماری قلبی عروقی، هیپر تانسیون، و سرطان) میشوند. در کشورهای پیشرفته،

چاقی مشکل بزرگی در حوزهٔ سلامت عمومی و یک مشکل نوظهور در کشورهای در حال پیشرفت مانند هند می باشد. در ایالات متحده، چاقی نسبتهای ایبدمیک پیدا کرده است. شبوع چاقی از ۱۳٪ در سال ۱۹۶۰ به ۳۴٪ در سال ۲۰۰۸ رسیده است؛ و در سال ۲۰۱۵، ۴۸/۶٪ آمریکایهای بین ۲۰ تا ۲۵ سال و ۱۷٪ کودکان افزایش وزن داشتهاند. سازمان بهداشت جهانی (WHO) تخمین می زند که در سراسر جهان تا سال ۲۰۱۵، ۷۰۰ میلیون فرد بالغ چاق وجود خواهد داشت. علت این اییدمی پیچیده است ولی بی تردید با تغییرات اجتماعی در رژیم غذایی و سطح فعاليت فيزيكي مرتبط است. چاقى طبق تعريف عبارتست از افزایش وزن بدن، که به دلیل انباشت بافت چربی رخ میدهد، و شدت آن به قدری است که اثرات سوئی بر سلامتی به جامیگذارد. انباشت چربی را چگونه اندازه میگیرند؟ چندین روش بسیار تکنیکی جهت نزدیکترشدن به این اندازهگیری وجود دارند، اما برای مسائل عملی BMT. معمولاً به کارگرفته توده بدنی (BMI) ، که به این ترتیب محاسبه می شود:

BMI= $\frac{\text{kg}}{(\text{mwr}, \text{mw})^{\text{Y}}}$

¹⁻ body mass index

BMI ارتباط نزدیکی با چربی بدن دارد. BMI در محدوده BMI کا BMI تا Akg/m^2 طبیعی در نظر گرفته می شود، در Akg/m^2 تا Akg/m^2 طبیعی در نظر گرفته می BMI مورتی که BMI بین Akg/m^2 و Akg/m^2 اضافه وزن و Akg/m^2 بیشتر از Akg/m^2 چاق به حساب می آید. در کل توافق وجود دارد که Akg/m^2 باعث به خطر افتادن سلامتی دارد که Akg/m^2 باعث به خطر افتادن سلامتی می شود. در بحثی که در ادامه می آید برای سادگی، واژه چاقی می شود.

اثرات نامطلوب چاقی نه تنها به وزن تام بدن بلکه همچنین به توزیع چربی ذخیره شده مربوط می شوند. چاقی مرکزی یا احشایی، که در آن چربی در تنه و در حفره شکم (در مزانتر و در اطراف احشاء) انباشته می شود، نسبت به تجمع بیش از حدی از چربی که به طور منتشر در بافت زیرپوستی رخ می دهد با خطر بسیار بالاتری از نظر بروز بیماری های متعدد مرتبط می باشد.

علت چاقی پیچیده بوده و بهطور کامل درک نشده است. عوامل ژنتیکی، محیطی، و روان شناختی در بروز آن دخیل دانسته شدهاند. بااین حال، به بیان ساده، چاقی اختلالی در تعادل انرژی است. دو طرف معادله انرژی، یعنی دریافت و مصرف، به گونهای ظریف توسط مکانیسمهای عصبی و هورمونی تنظیم می شوند. از این رو، وزن بدن چندین سال در دامنهای ظریف حفظ می شود. واضح است که، این تعادل ظریف توسط یک تنظیم کننده درونی، یا «لیپوستات» ، که می تواند مقدار ذخائر انرژی (بافت چربی) را حس کرده و دریافت غذا ونیز مصرفی انرژی را به طور مناسب تنظیم نماید حفظ می شود. در سالهای اخير چندين "ژن چاقي" شناسايي شدهاند. همانگونه که ميتوان انتظار داشت، این ژنها اجزای مولکولی دستگاه فیزیولوژیکی را کد می کنند که مسئول تنظیم تعادل انرژی است. بازیگر اصلی در حفظ هومئوستاز انرژی، ژن LEP و محصول أن، لپتین است. این عضو منحصربهفرد خانواده سيتوكينها، كه توسط أديپوسيتها ترشح می شود، هر دو سوی معادله انرژی را تنظیم می کند (یعنی دریافت غذا و مصرف انرژی). همانطور که در ادامه گفته می شود، اثر خالص لیتین کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی است. مكانيسم عصبي هورموني تنظيم كننده فعال انرژي و وزن بدن بسیار پیچیده هستند (شکل ۲۳–۸). به منظور سهولت فهم

این مکانیسمها به سه جز تقسیم می شوند:

دستگاه محیطی یا آوران که پیامهایی را در مکانهای متفاوت ایجاد می کند. اجزای اصلی آن لپتین و آدیپونکتین (بافت چربی)، انسولین (لوزالمعده)، گرلین آ (معده) و پپتید (یالئوم و کولون) هستند. لپتین دریافت غذا را کاهش می دهد و مفصلاً در ادامه در مورد آن بحث خواهد شد. گرلین اشتها را تحریک می کند و «پیام آغاز غذا» محسوب می شود. پپتید ۲۲ توسط سلولهای اندوکرین ایلئوم و

دستگاه و ابران که شامل نورونهای هیپوتالاموسی تنظیم شده توسط هسته قوسی است، در دو مسیر آنابولیک و کاتابولیک قرار دارند که به ترتیب دریافت غذا و مصرف انرژی را کنترل می کنند.

نورونهای POMC/CART نورونهای وابرانی را فعال میکنند که مصرف انرژی را افزایش میدهند و از طریق تولید مولکولهایی مانند MSH که دریافت غذا را کم میکنند (اثر بیاشتهایی) باعث کاهش وزن میشوند، در حالی که نورونهای PPY/AgRP نورونهای وابرانی را فعال میکنند که باعث افزایش دریافت غذا و افزایش وزن میشوند. پیامهایی که توسط نورونهای وابران منتقل میشوند با مراکز مغز پیشین و میانی (که دستگاه عصبی خودکار را اداره میکنند) نیز ارتباط دارند.

در ادامه دو جزء مهم سیستم آواران که اشتها و سیری را تنظیم میکنند توضیح داده خواهند شد: لپتین و هـورمونهای گوارشی، و ادیپونکتین که مصرف چربی را تنظیم میکند.

لپتين

لپتین از سلولهای چربی ترشح شده و برونده لپتین توسط کافیبودن ذخائر چربی تنظیم میشود. BMI و ذخایر چربی بدن مستقیماً با ترشح لپتین در ارتباطند. در صورت فراوان بودن ذخائر چربی، ترشح لپتین تحریک شده و این هورمون به هیپوتالاموس میرود، جایی که دریافت غذا را با تحریک نورونهای POMC/CART و بازداری نورونهای PPY/AgRP و بازداری نورونهای ۲۰۵۱ کاهش میدهد. توالی برعکس اتفاقات زمانی رخ میدهد که ذخائر چربی بدن ناکافی هستند: ترشح لپتین وجود نخواهد داشت و دریافت غذا افزایش می بابد. در افرادی که وزن پایدار دارند، عملکرد این راهها متعادل است. لپتین همچنین هزینه انرژی بدن را با تحریک فعالیت فیزیکی، صرف انرژی و گرمازایی (که می تواند مهمترین اثر کاتابولیک میانجی گری شده

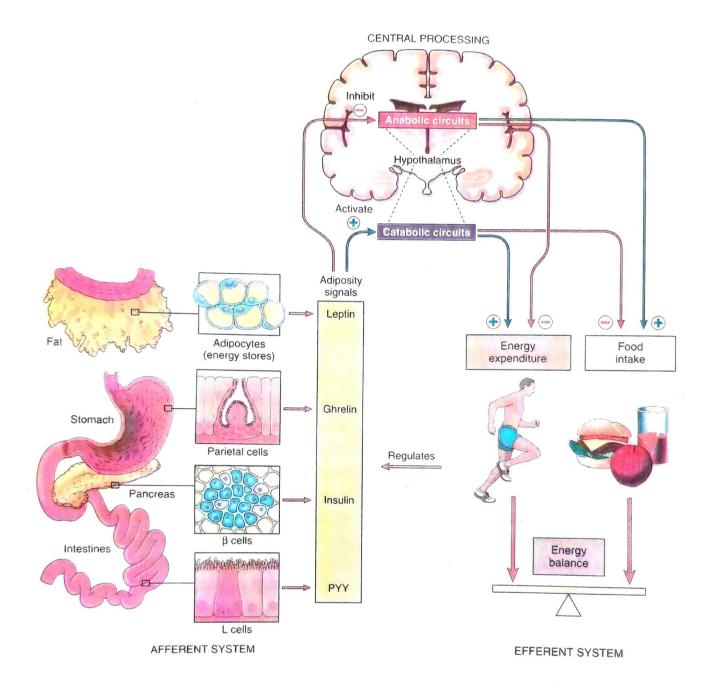
²⁻ Gherlin

¹⁻ neuropeplide

³⁻ agouti

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

بیماریهای محیطی و تغذیها،



شکل ۲۳-۸ مدارهای تنظیمکننده تعادل انرژی. هنگامی که انرژی کافی در بافتهای چربی ذخیره شده است و فرد تغذیه خوبی دارد، پیامهای آوران چربی (انسولین، لپتین، گرلین، و پپتید ۲۲) به واحد پردازش عصبی مرکزی در هیپوتالاموس مخابره می شوند. در اینجا این پیامها، مدارهای آنابولیک را مهار و مدارهای کاتابولیک را فعال می کنند. بازوی عمل کننده این مدارهای مرکزی بر تعادل انرژی از طریق مهار دریافت غذا و تحریک مصرف دریافت انرژی اثر می کند. این امر به نوبه خود از ذخایر انرژی می کاهد و پیامهای بافت چربی مسدود می شوند. در مقابل هنگامی که انرژی اندک است، مدار آنابولیک از مدار کاتابولیک پیشی گرفته و انرژی را به شکل بافت چربی ذخیره می کند و بدین ترتیب تعادل برقرار می شود.

توسط لپتین از طریق هیپوتالاموس باشد) افزایش می دهد. با این که اثرات لپتین بر برداشت غذا و مصرف انرژی به آسانی در موشها و انسانهای غیر چاق مشخص می شود، اما پاسخ منجر به بی اشتهایی لپتین در شرایط چاقی (با وجود سطوح بالای لپتین در گردش) سرکوب می شود. این مقاومت نسبت به لپتین

در موشهای چاق توسط تزریق داخل بطنی لپتین درمان می شود. با وجود این مشاهدات، تزریق لپتین در انسانهای چاق اثری بر برداشت غذا و صرف انرژی نداشته است و انگیزههای اولیه در حوزهٔ درمان چاقی با لپتین را خاموش ساخته است. در جوندگان و انسانها، جهشهای فاقد عملکرد که اجزاء

مسیر لپتین را تحت تاثیر قرار میدهند باعث چاقی مفرط میشوند. موشهایی که جهش از کارانداز ژن لپتین یا گیرنده آن را داشتند، ذخایر کافی چربی را حس نمیکردند، انگار سوءتغذیه داشته و حریصانه میخوردند. مثل موشها، جهشهای در ژن لپتین یا گیرنده آن در انسانها اگرچه نادر است اما میتواند ایجاد چاقی مفرط کند. جهشهای شایعتر در ژن گیرنده ۴ ملانوکورتین (MCAR) تفاق می افتند و در ۲۰۱۳ ما ۱۰۰۰ بیماران با چاقی مفرط دیده میشوند. همانطور که قبلاً ذکر شد، MSH پیامهای سیری را از طریق اتصال به این گیرنده ارسال میکند. این صفتهای تکژنی نباید مسیرهای لپتین در کنترل وزن بدن را کم اهمیت بطوه دهند و ممکن است که انواع شایعتری از نقص این مسیر در افراد چاق کشف شوند. شایان توجه است که انسولین نیز همانند لپتین منجر به پاسخهای بی اشتهازا میشود و با این حال، لپتین منجر به پاسخهای بی اشتهازا میشود و با این حال، مکانیسم این اثر انسولین کاملاً شناخته شده نیست، و بیشتر منواهد نشان دهندهٔ برتری لپتین در تنظیم چاقی میباشند.

اريپونكتين

ادیـپونکتین تولیدی در بافت چربی، به صورت "مولکول چربیسوز" و " فرشتهٔ نگهبان در مقابل چاقی" خوانده می شود. این مولکول، اسیدهای چرب را برای اکسیداسیون به سمت عـضله هـدایت می کند. ادیپونکتین مـنجر به افزایش ورود اسیدهای چرب به کبد و افزایش محتوای تری گلیسریدی کبد می باشد. این مولکول همچنین موجب کاهش تولید گلوکز در کبد و افزایش حساسیت به انسولین و محافظت در محافظت در محافظت در مقابل سندرم متابولیک می شود. علاوه بر این اثرات متابولیک، ادیپونکتین اثرات ضد دیابت، ضد التهاب، ضد آترو اسکروز، ضد تکیژ، و حفاظت از قلب دارد. سطوح سرمی این مولکول در افراد حقومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیر الکلی مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب غیر الکلی افوام بحث خواهد شد) می شود.

بافت چربی و سایر میانجی ها

علاوه بر لپتین و ادیپونکتین، بافت چربی میانجیهای دیگری مثل آدیپونکتین، سیتوکینها، کموکاینها و هورمونهای استروئیدی هم تولید میکند که اجازه میدهند بافت چربی مانند یک رابط بین متابولیسم چربی، تغذیه و پاسخ التهابی عمل کند. تعداد کلی سلولهای چربی تا بلوغ مشخص میشود، و در افرادی که در کودکی چاق بودهاند بیشتر است (دلیل دیگری برای نگرانی در مورد چاقی دوران کودکی). اگر چه در حدود ۱۰٪ سلولهای چربی بهطور سالانه تجدید میشوند، تعداد سلولهای چربی

بدون توجه به اندازه بدن ثابت باقی میماند. گاهی رژیم غذایی شکست میخورد که علت آن کم شدن چربی سلولهای چربی و به دنبال آن کاهش سطوح لپتین، تحریک اشتها و هزینه انرژی است.

هورمونهای روره

هورمونهای روده به سرعت به عنوان آغازگر و پایاندهنده تغذیه اختیاری عمل میکنند. مثالهای اصلی آن گرلین و پپتید ۲۲ (PYY) است. گرلین در معده تولید می شود و تنها پپتید رودهای شناخته شده است که دریافت غذایی را افزایش می دهد. این ماده احتمالاً با تحریک نورونهای NPY/AgRP در هیپوتالاموس عمل می کند. سطوح گرلین به طور طبیعی قبل از غذا افزایش و ۱ تا ۲ ساعت بعد از آن کاهش می یابد، ولی این مقدار در افراد چاق کاهش یافته است. سطوح گرلین در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی کمتر است و با کاهش وزن، افزایش می یابد. جالب است که افزایش سطوح گرلین در افرادی که برای درمان چاقی بای پس معده انجام می دهند کمتر است. این موضوع نشان دهندهٔ این است که بخشی از اثرات این جراحی مربوط به كاهش سطح موكوس معده مواجه با غذا مي باشد. PYY از سلولهای درون ریز ایلئوم و کولون در پاسخ به دریافت غذا ترشح می شود. این ماده احتمالاً با تحریک نورونهای POMC/CART در هیپوتالاموس و در نتیجه کاهش دریافت غذا عمل مىكند. PYY همچنين موجب كاهش سرعت تخليه معده و حرکت روده("ilea brake") شده و در نهایت منحر به اسیدی میشود. سطوح PYY در چاقی کاهش مییابد و ممکن است ارزش ـ در مان در درمان افراد چاق یا دارای اضافه ون داشته باشد.

نقش میکروبیوم روره

مجموعه ای از مشاهدات جالب مطرح کنندهٔ این است که ممکن است میکروبیوم روده در ایجاد چاقی مؤثر باشد. در حمایت از این فرضیه، پروفایل میکروبیوم روده بین موشهای چاق ژنتیکی و قلوهای لاغرشان متفاوت است. میکروبیوم موشهای چاق ژنتیکی در مقایسه با موشهای لاغر، انرژی بیشتری را برداشت میکند. کلونیزاسیون رودهٔ بدون میکروب موش توسط میکروبیوتای موش پاق (و نه میکروبیوتای موش لاغر) منجر به افزایش وزن بدن میشود. ارتباط این مدلها با چاقی انسانی وسوسهانگیز است اما هنوز اثبات نشده است.

عوارض باليني چاقي

چاقی و به ویژه چاقی مرکزی یک عامل خطر شناخته شده برای

تعدادی از بیماریها مثل دیابت نوع ۲، بیماریهای قلبی ـ عروقی و سرطان است. همچنین چاقی مرکزی در کانون تغییراتی که به نام سندرم متابولیک شناخته می شوند قرار دارد. مشخصه این سندرم غیرطبیعی بودن قند و متابولیسم لیپید به همراه افزایش فشارخون و شواهد شرایط پیش التهابی سیستمیک است. به نظر می رسد که این در اثر پاسخ اینفلامازوم به اسیدهای چرب آزاد و سطوح اضافی لیپیدهای سلولها و بافت به وجود می آید. اینفلامازوم ترشح ۱ـــ ارا تحریک کرده و منجر به مقاومت به انسولین می شود. ارتباطاتی که در ادامه ذکر می شوند قابل توجه هستند:

- چاقی با مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی که خصایص مهم دیابت نوع ۲ هستند در ارتباط است (فصل ۲۰). حدس زده می شود که انسولین مازاد می تواند به ترتیب باعث احتباس سدیم، افزایش حجم خون، تولید نوراپی نفرین بیش از حد و تکثیر عضله صاف (مشخصه افزایش فشارخون) شود. مکانیسم هرچه که باشد، خطر افزایش فشارخون در افرادی که قبلاً فشارخون نرمال داشتهاند بهطور متناسب با افزایش وزن افزایش می یابد.
- افراد چاق به طور کلی هیپرتری گلیسریدمی و سطوح کلسترول *HDL* پایین د ارند، این موارد عواملی هستند که خطر بیماری کرونر را افزایش می دهند. با این حال ارتباط بین چاقی و بیماری قلبی ساده نیست، و این ارتباط بیشتر به علت دیابت و افزایش فشارخون است تا افزایش وزن.
- استئوهپاتیت غیرالکلی به طور شایع با چاقی و دیابت نوع ۲ مرتبط است. این شرایط که کبد چرب غیرالکلی نیز نامیده می شود، می تواند به سمت فیبروز و سیروز پیشرفت کند (فصل ۱۶).
- کلهلیتیاز (سنگ صفر۱) در افراد چاق ۶ برابر شایعتر از افراد لاغر است. مکانیسم آن عمدتاً افزایش کلسترول تام بدن، افزایش گردش کلسترول و زیاد شدن کلسترول مترشحه در صفرا است که افراد مبتلا را به تشکیل سنگهای صفراوی سرشار از کلسترول مستعد میکند (فصل ۱۶).
- سندرم هیپوونتیلاسیون مجموعهای از ناهنجاریهای تنفسی در افراد بسیار چاق است، که در گذشته سندرم پیکویکین نامیده می شد (بعد از کتاب چارلز دیکنز به نام کاغذهای پیکویک، داستان پسر چاقی که مکرراً به خواب می رفت). پرخوابی، هم در شب و هم در طی روز، مشخصه است و عموماً با وقفههای آپنه در طی خواب، پلیسیتمی و در نهایت نارسایی قلب راست مرتبط می باشد.
- پرچربی بودن و اضح، یک عامل پیشگویانه بـرای ایـجاد بیماریهای مفصلی دژنراتیو (استثوآرتریت) است.این شکل

از آرتریت که بهطور معمول در افراد پیر ظاهر میشود، به مقدار زیادی با اثرات تجمعی بار و آسیب روی مفاصل مرتبط است. هر چه بار چربی بدن بیشتر باشد، تروما به مفاصل در طی زمان بیشتر است.

• نشانگرهای التهابی مثل پروتئین واکنشی CRP) و سیتوکینهای پیشالتهابی مثل TNF عموماً در افراد چاق افزایش دارند. اساس التهاب نامشخص است، هم اثرات مستقیم پیش التهابی لیپیدهای در گردش و هم افزایش آزادسازی سیتوکینها از سلولهای چربی حاوی لیپید پیشنهاد داده شدهاند. علت هر چه که باشد، التهاب مزمن می تواند با بسیاری از عوارض چاقی مثل مقاومت به انسولین، ناهنجاریهای متابولیک، ترومبوز، بیماریهای قلبی ـ عروقی و سرطان در ارتباط باشد.

چاقی و سرطان

در افراد دچار اضافه وزن، بروز سرطانهای خاصی مانند سرطانهای مری، تیروئید، کولون، و کلیه در مردان، و سرطانهای مری، اندومتر، کیسه صفرا، وکلیه در زنان افزایش مییابد. در مجموع، چاقی منجر به حدود ۲۰٪ مرگهای ناشی از سرطان در زنان و ۱۴٪ مرگها در مردان میشود. مکانیسمهای زمینهای ناشناخته هستند و احتمالاً چند عاملی میباشند.

- افزایش سطوح انسولین. مقاومت به انسولین منجر به هیپرانسولینمی می شود که اثرات متعددی دارد که ممکن است به صورت مستقیم یا غیر مستقیم منجر به سرطان شود. به عنوان مثال، هیپرانسولینمی منجر به افزایش سطوح فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) می شود. I-IGFR می میتوژن است و گیرندهٔ آن (IGFR-1)، در بسیاری از سرطانهای انسانی بیان می شود. IGFR-1 منجر به فعال سازی مسیرهای RAS و RAS و P13/AKS می شود که موجب پیشبرد رشد سلولهای طبیعی و نئوپلاستیک می شود (فصل ۶).
- چاقی اثراتی بر هورمونهای استروئیدی تنظیمکنندهٔ رشد و تمایز سلولی در بافتهای پستان، رحم و سایر بافتها دارد. به صورت ویژه، چاقی منجر به افزایش ساخت آندروژن در تخمدانها و آدرنالها شده و دسترسی به استروژن را از طریق مهار تولید گلوبولین متصل به هورمون رشد (SHBG) در کبد در افراد چاق بهبود می بخشد.
- همانگونه که قبلاً بحث شد، ترشح آدیپونکتین از بافت چربی در افراد چاق کاهش مییابد. آدیپونکتین منجر به

سرکوب تکثیر سلولی و پیش برد آپوپتوز میشود. این مولکول همچنین عمل متقابل با فعالیت p53 و p21 دارد. در افراد چاق ممکن است این فعالیتهای ضد نئوپلاستیک ادیپونکتین کاهش یابد.

• وضعیت پیش التهابی که در اثر چاقی به وجود می آید ممکن است به خودی خود از طریق مکانیسمهای بحث شده در فصل ۶ سرطان زا باشد.

خلاصه

چاقی

- چاقی اختلال تنظیم انرژی است. چاقی خطر بسیاری از بیماریهای با اهمیت مثل مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، افزایش فشارخون و افزایش تریگلیسیرید خون را بالا میبرد. این عوامل سبب بیماری عروق کرونر میشوند.
- تنظیم تعادل انرژی بسیار پیچیده است و سه جز دارد:

 (۱) پیامهای آوران که غالباً توسط انسولین، لپتین،

 گرلین و PYY مخابره میشوند؛ (۲) دستگاه مرکزی

 هیپوتالاموس که پیامهای آوران را دریافت و پیامهای

 وابران را مخابره میکند و (۳) پیامهای آوران که

 تعادل انرژی را کنترل میکنند.
- لپتین نقش کلیدی در تعادل انرژی دارد. برونده لپتین از بافت چربی توسط فراوانی ذخایر چربی تنظیم میشود. لپتین با اتصال به گیرندههای خود، تحریک نـورونهای POMC/CART و سـرکوب نـورونهای NPY/AgRP در هیپوتالاموس دریافت غذا را کاهش میدهد و این عمل را با تحریک گیرندههای ضداشتها و مهار ساخت یبتیدهای اشتهاآور انجام میدهد.
- علاوه بر دیابت و بیماریهای قلبی ـ عروقی، چاقی با
 افزایش خطر سرطانهای خاص، بیماری کبد چرب
 غیرالکلی و سنگ صفرا در ارتباط است.

رژیم غذایی و بیماریهای عمومی

مسئله تغذیه کمتر و بیشتر از حد لازم، و نیز کمبود مواد مغذی خاص، مورد بحث قرار گرفتهاند؛ بااین حال، ترکیب رژیم غذایی، حتی در غیاب هر یک از این مسائل، ممکن است سهم قابل توجهی در ایجاد و پیشروی تعدادی از بیماریها داشته باشد. ذکر چند مثال اندک در اینجا کفایت میکند.

در حال حاضر یکی از مهمترین و بحثانگیزترین مسائل، سهم رژیم غذایی در آترومزایی است. سؤال اصلی این است که: «آیا تعدیل غذایی ـ به طور دقیق، کاهش مصرف کلسترول و چربیهای اشباع شده حیوانی (مثلاً، تخممرغ، کره، گوشت گاو) ـ می تواند سطوح کلسترول سرم را کاهش داده و جلوی پیدایش آترواسکلروز (مهمتر از همه، بیماری قلبی کرونری) را گرفته یا بروز آن را به تأخیر اندازد؟». یک فرد بزرگسال معمولی در ایالات متحده روزانه مقدار مفرطی چربی و کلسترول مصرف می کند، به گونهای که نسبت اسیدهای چرب اشباع شده به اسیدهای چرب اشباع نشده حدوداً ۳:۱ است. پایین آوردن سطح اشباع شدهها تا حدی که با سطح اشباع نشدهها برابر شود یک کاهش ۱۰ تا ۱۵ درصدی در سطح کلسترول سرم را ظرف چند هفته باعث می شود. روغنهای نباتی (مثلاً، روغن ذرت و آفتابگردان) و روغن ماهی حاوی اسیدهای چرب اشباع نشده بوده و منابع خوبی برای این قبیل لیپیدهای پایین آورنده کلسترول میباشند. اسیدهای چرب روغن ماهی که متعلق به خانواده امگا -۳، یا ۳-n، هستند پیوندهای دوگانه بیشتری نسبت به اسیدهای چرب امگا -3، یا -8، که در روغیهای نباتی یافت میشوند دارند. یک بررسی انجام شده بر روی مردان دانمارکی که رژیم غذایی معمولی روزانه آنها حاوی ۳۰mg ماهی بود نشان داد که فراوانی مرگ در اثر بیماری قلبی کرونری در أنها نسبت به شاهدهای قابل مقایسه به طرز چشمگیری پایین تر است. بدین ترتیب، هرچند تعدیل رژیم غذایی می تواند بر بیماری قلبی تأثیر بگذارد، اما در حال حاضر دادههای کافی برای مطرح کردن این مطلب که افزودن درازمدت اسیدهای چرب امگا - ۳ به غذا در کاهش بیماری سرخرگ کرونر سودمند می باشد، وجود ندارند.

نمونههای دیگری از تأثیر رژیم غذایی بر بیماری وجود دارند:

- محدودکردن دریافت سدیم اثر مفیدی بر افزایش فشار خون دارد.
- تارهای موجود در رژیم غذایی(یا سلولز گیاهی)، که منجر به افزایش حجم مدفوع میشود، به عقیده برخی اثری پیشگیریکننده در برابر دیورتیکولوز ٔ کولون دارد.
- به طور متقاعد کننده ای نشان داده شده است که محدودیت کالری طول عمر را در حیوانات آزمایشگاهی شامل میمونها افزایش می دهد. اساس این مشاهده جالب روشن نیست (فصل ۲).
- حتی دربارہ سیر بیمقدار نیز چنین تبلیغ شدہ است کہ

جلوی بیماری قلبی را (و افسوس، بوسه و شیطان را نیز) می گیرد، هرچند تحقیقات هنوز این اثر را به طور صریح اثبات نکردهاند.

رژیم غذایی و سرطان

از لحاظ سرطانزایی، سه جنبه از رژیم غذایی مورد توجه میباشند: (۱) محتوای احتمالی سرطانزاهای برونزاد [در رژیم غذایی]، (۲) این احتمال که مواد سرطانزا ممکن است به طور درونزاد و از اجزاء موجود در غذا ساخته شوند، و (۳) فقدان احتمالی عوامل محافظت کننده [در برابر سرطان].

- در ارتباط با سرطانزاهای برونزاد، آفلاتوکسینها آشکارا سرطانزا میباشند. این عوامل در ایجاد کارسینوم سلولهای کبد در مناطقی از آسیا و آفریقا نقش دارند. تماس با آفلاتوکسین سبب نوعی جهش خاص (کدون ۲۴۹) در ژن Tp53 سلولهای توموری میشود. حضور جهش، نشانهٔ مولکولی تماس با آفلاتوکسین در مطالعات همه گیرشناسی محسوب میشود.
- نگرانی درباره ساخت درونزاد سرطانزاها یا تسریعکنندهها از اجزاء رژیم غذایی عمدتاً مربوط به کارسینومهای معده می شود. در کارسینوم معده، برخی گمان میکنند که نیتروزآمینها و نیتروزآمیدها احتمالاً موادی سرطانزا هستند چرا که به وضوح نشان داده شده است که اینها در حیوانات باعث سرطان معده می شوند. این ترکیبات می توانند در بدن از نیتریتها و آمینها یا آمیدهای مشتق از پروتئینهای هضم شده تشکیل شوند. منابع نیتریتها عبارتند از نیتریت همشود، و نیتراتها، که در سبزیجات متداول وجود داشته و در روده توسط فلور باکتریایی احیا می شوند. بنابراین، این احتمال وجود دارد که تولید درونزاد عوامل سرطانزا از اجزاء غذایی رخ دهد و کاملاً ممکن است که این امر بر معدهای غذایی رخ دهد و کاملاً ممکن است که این امر بر معدهای که در معرض غلظتهای بالا قرار می گیرد اثر بگذارد.
- مصرف زیاد چربی حیوانی در ترکیب با مصرف کم فیبر در ایجاد سرطان کولون دخیل دانسته شده است. قانعکننده ترین توضیح این ارتباطها به قرار زیر است: مصرف زیاد چربی سطح اسیدهای صفراوی را در روده افزایش می دهد، که به نوبه خود فلور روده را تغییر داده و رشد باکتریهای کم هـ وادوست ترا تسهیل می نماید. اسیدهای صفراوی یا متابولیتهای اسیدهای صفراوی یا تولید می شوند ممکن است به عنوان مواد سرطانزا یا تسریع کننده به کار روند. اثر محافظت کننده یک رژیم غذایی پر فیبر ممکن است به عوامل زیر مربوط باشد: (۱) افزایش پر فیبر ممکن است به عوامل زیر مربوط باشد: (۱) افزایش

حجم مدفوع و کاهش زمان عبور، که قرارگیری مخاط را در معرض عوامل آسیبرسان قلمداد شده کاهش می دهند، و (۲) توانایی برخی فیبرها در اتصال به مواد سرطانزا و از این رهگذر حفاظت از مخاط. تلاشهای انجام شده جهت اثبات این نظریات در بررسیهای بالینی و آزمایشگاهی، در مجموع منجر به نتایج متناقضی شده اند.

ویتامینهای E و C، بتاکاروتنها، و سلنیوم ممکن است به علت ویژگیهای ضد اکسیدکنندگی خود محافظتکننده باشند. با این حال، تا به امروز هیچگونه شواهد قانعکنندهای حاکی از اینکه این ویتامینهای ضد اکسیدکننده، عوامل شیمیایی مؤثری در پیشگیری از سرطان باشند وجود نداشتهاند. همانطور که قبلاً هم اشاره شد، اسید رتینوئیک تمایز سلولهای اپیتلیال را تحریک نموده و متاپلازی سنگفرشی را برمیگرداند.

بدین ترتیب، باید نتیجه بگیریم که علیرغم بسیاری از گرایشها و بیانیههای هوسانگیز توسط «مرشدهای غذایی»، تا به امروز هیچگونه دلیل قطعی بر اینکه رژیم غذایی بتواند باعث بروز سرطان شده یا از آن پیشگیری نماید وجود نداشته است. بااین حال، این نگرانی همچنان وجود دارد که مواد سرطانزا در چیزهای دلچسبی همچون کباب آبدار و بستنی پُر چرب نهفته

مطالب بيشنهادي جهت مطالعه

Bellinger DC: Lead, Pediatrics 113:1016, 2004. [An excellent overview of the subject.]

Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al: Smokeless tobacco and cancer, Lancet Oncol 9:667, 2009. [A review of cancer risks associated with smokeless tobacco worldwide.]

Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption, Annu Rev Phys 73:135, 2011. [An update discussing the scope and possible consequences of human exposure to this class of chemical.]

Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, epublished December 13, 2012. [An entire issue of this journal devoted to a detailed summary of the latest global disease data from the GBD project.]

Graham C, Mullen A, Whelan K: Obesity and gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms, Nutr Rev 73:376, 2016. [A review of the emerging data on the role of the microbiome in obesits.]

Gregor MF, Hotamisligil GS: Inflammatory mechanisms in obesity, Annu Kee Immunot 29:445, 2011. [A concise discussion of current views of the proinflammatory state associated with obesity.]

Hanna Attisha M. LaChance J. Sadler RC, et al: Elevated blood lead levels in children associated with the Flint drinking water crisis: a spatial analysis of risk and public health response, Am. J. Public Health 106:283, 2016. [An article that discusses public health issues resulting from water pollution with lead in Flint, Michigan, USA.]

- Hollick MF: Vitamin D deficiency, N Engl J Med 357:266, 2007. [A comprehensive review of vitamin D deficiency.]
- McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma, N Engl J Med 357:2348, 2007. [A paper discussing the danger of particulates in diesel exhaust to patients with asthma.]
- Matthew JD, Forsythe AV, Brady Z, et al: Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, BMJ 346:f2360, 2013. [A paper showing that children who have undergone CT scans have a 24% increased risk of cancer, adding to accruing evidence that CT scans increase the risk of secondary cancers in children and adolescents.]
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease, N Engl J Med 349:523, 2003. [A land-mark study from the Women's Health Initiative.]
- Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al: New insights into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases, *Biomed Res Int* 2014:658913, 2014. doi: 10.1155/2014/658913. Epub July 7, 2014. [Role of adiponectin in fat utilization and other systemic effects.]
- Pope CA, Ezzati M, Dockery DW: Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States, N Engl J Med 360:376, 2009. [A paper correlating increases in life expectancy in major U.S. cities with decreases in fine-particulate air pollution.]

- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States, N Engl | Med 356:1670, 2007. [A paper documenting the decrease in breast cancer that followed its linkage to menopausal hormone therapy.]
- Rice KM, Walker EM Jr, Wu M, et al: Environmental mercury and its toxic effects, J Prev Med Public Health 47:74, 2014. [Mercury toxicity review.]
- Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives, Annu Rev Med 61:301, 2010. [A discussion of the possible interactions between obesity and cancer.]
- Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis, Nat Rev Cancer 7:599, 2007. [A review of the multifactorial effects of alcohol that may contribute to cancer development.]
- Tang X-H, Gudas LJ: Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer, Annu Rev Pathol 6:345, 2011. [A review of the role of retinoids in cancer, with a focus on solid tumors.]
- van der Klaauw AA, Farooqi IS: The hunger genes: pathways to obesity, Cell 161:119, 2015. [A succinct review of the afferent pathways to obesity.]
- Wilson J, Enriori PJ: A talk between fat tissue, gut, pancreas, and brain to control body weight, Mol Cell Endocrinol 418:108, 2015. [Excellent discussion of the various afferent pathways in obesity.]



CURATIVE MEDICINE

طب معالجوی

Telegram:@khu_medical

كانال تلگرام

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب



the tu

آسیبشناسی کلی بیماریهای عفونی

Telegram : >>> @khu_medical کانال تلگرام

رئوس مطالب فصل

اصول کلی بیماریهای میکروبی، ۲۷۵ دستهبندی عو امل عفونی، ۴۷۵ میکروبیوم، ۴۸۲ روشهای شناسایی عوامل عفونی، ۴۸۳ بیماریهای عفونی جدید و نوظهور، ۶۸۵ عوامل بیوتروریسم، ۴۸۵ انتقال و انتشار میکروبها، ۴۸۶

راههای ورود میکروبها، ۴۸۹ گسترش و انتشارمیکروبها در بدن، ۴۸۹ سرایت میکروابها، ۴۹۰ چگونه میکروارگانیسمها بیماری ایجاد میکنند، ۴۹۱ مکانیسم آسیب ویروسی، ۴۹۲ مکانیسمهای آسیب باکتربال، ۴۹۳ نتایج آسیبرسان پاسخ ایمنی میزبان، ۴۹۵

گریز ایمنی توسط میکروبها، ۹۶۶ طیف پاسخهای ایمنی به عفونت، ۹۹۸ التهاب گرانولوماتوز و تکهسته ای، ۴۹۸ و اکنش سیتوپاتیک ـ تکثیر سلولی، ۴۹۹ نکروز بافتی، ۴۹۹ التهاب مزمن و اسکار، ۰۰۰ عفونت در افراد مبتلا به نقص ایمنی، ۵۰۰

انسان در معرض هزاران عامل عفونی، از ویروسهای میکروسکوپی تا کرمهای نواری چندمتری قرار دارد. این فصل به مرور اصول کلی بیماریزایی بیماریهای عفونی میپردازد و تغییرات هیستوپاتولوژیک مشخصه در دستههای مختلف بیماریهای عفونی را شرح میدهد. عفونتهایی که اعضاء خاص را درگیر میکنند در دیگر فصلهای این کتاب بحث میشوند.

اصول کلی بیماریهای میکروبی

بیماریهای عفونی، با وجود در دسترس بودن و استفاده واکسنهای مؤثر و آنتیبیوتیکها، هنوز یکی از مشکلات مهم بهداشتی در ایالات متحده و جهان هستند. آنفلوانزا و پنومونی هشتمین علت مرگ در ایالات متحده هستند. در کشورهای با درآمد کم، دسترسی محدود به خدمات سلامت، شرایط زندگی غیر بهداشتی، و سوءتغذیه منجر به بار حجیمی از بیماریهای عفونی میشود. عفونتهای تنفسی تحتانی، HIV/AIDS، و

بیماریهای اسهالی سه علل مهم مرگ در کشورهای در حال پیشرفت است و مالاریا و سل در میان ده مورد برتر قرار دارند. بیماریهای عفونی از علل بسیار مهم مرگ در میان کودکان، افراد مسن، مبتلایان به بیماریهای ناتوان کنندهٔ مزمن و وضعیتهای اکتسابی یا ارثی نقص ایمنی (مانند AIDS)، و بیماران دریافت کنندهٔ داروهای سرکوب ایمنی میباشد.

دستهبندي عوامل عفوني

عوامل عفونی به محدوده وسیعی از طبقه بندیها تعلق دارند و از نظر اندازه از تجمعات پروتئینی پریونهای کمتر از ۲۰ نانومتر تا کرمهای نواری ۱۰ متری متفاوتند (جدول ۱–۹).

ىر يون ھا

پریونها از شکلهای غیرطبیعی پروتئین میزبان (که پروتئینهای پریونی (PrP) نامیده میشوند) ساخته میشوند. این عوامل باعث انسفالوپاتیهای اسفنجی ۱ قابل انتقال شامل کرو۲ (مرتبط با

¹⁻ spongiform encephalopathy

²⁻ kuru

حدول ۱ ۹ کلاسهای پاتوژنهای انسانی

مای پانورنسای انسانی			بيماريها
اندازه	محل انتشار	مثالها	
<20nm		پروتئین پریونی	بیماری کروتز فلد ـ جاکوب
20-300nm		the same of the sa	پوليوميليت
2-15µm			تراخم
2 10,000		استريتوكوك ينومونيه	پنومونی
		مايكوباكتريوم توبركلوزيس	سل
2-200µm		كانديد ا آلبيكنس	برفک
		هيستويلاسما	هيستو پلاسموز
1-50µm		تربیانو زوما گامبینز	بیماری خواب
		تريپانوزوماكروزى	بیماری شاگاس
		ليشمانيا دونو اني	كالازار
3mm-10m		ووشريا بانكروفتي	فيلارياز
		تريشينلا اسپيراليس	تريشينوز
	<20nm <p>20-300nm 2-15μm 2-200μm 1-50μm</p>	اندازه محل انتشار اندازه حاصل انتشار اندازه حاصل النشار الحاصل الحاصل الحبارى الحبار	اندازه محل انتشار مثالها پروتئین پریونی داخل سلولی اجباری پروتئین پریونی 20nm 20-300nm 20-300nm 2-15μm 2-15μm خارج سلولی اجباری کلامیدیا تراکوماتیس استریتوکوک پنومونیه خارج سلولی اختیاری مایکوباکتربوم توبرکلوزیس داخل سلولی اختیاری مایکوباکتربوم توبرکلوزیس داخل سلولی اجباری هیستوپلاسما داخل سلولی اجباری تریپانو زوما گامبینز داخل سلولی اختیاری تریپانو زوما گامبینز داخل سلولی اختیاری تریپانو زوما کرو ذی داخل سلولی اجباری لیشمانیا دونو انی داخل سلولی اجباری لیشمانیا دونو انی خارج سلولی عاصریا بانکروفتی

انسان خواری)، بیماری کروتز فلد ـ جاکوب (CJD)، انسفالوپاتی اسفنجی گاوی (یا BSE، که بیشتر با نام "بیماری جنون گاوی ٔ شناخته می شود) و نوعی از بیماری کروتزفلد ـ جاکوب (که احتمالاً به علت خوردن گاو آلوده به BSE منتقل می شود) می شوند. PrP به طور طبیعی در نورونها یافت می شود. بیماری هنگامی اتفاق میافتد که PrP دچار تغییرات ساختاری میشود و این تغییر با مقاومت پروتئازی آن مداخله می کند. تبدیل PrP طبیعی حساس به پروتئاز به نوع غیرطبیعی توسط PrP مقاوم به پروتئاز طبیعت عفونی این بیماریها را توضیح میدهد. تجمع PrP غیرطبیعی باعث اَسیب نورونی و تغییرات بیماریزای اسفنجی در مغز می شود. جهشهای خودبه خودی و به ارث رسیده در PrP که آن را به پروتئاز مقاوم میکند، به ترتیب در انواع تکگیر و خانوادگی CJD دیده شده است. CJD می تواند به صورت یاتروژن توسط جراحی، پیوند عضو و یا اهدا خون، از فردی به فرد دیگر منتقل شود. این بیماریها با جزئیات در فصل ۲۳ بحث خواهد شد.

ويروسها

ویروسها انگلهای درون سلولی اجباری هستند که برای تکثیر به دستگاه سوختوساز میزبان اتکا میکنند و از یک ژنوم اسید نوکلئیکی که توسط یک پوشش پروتئینی (که کسید نامیده شده و گاهی در غشاء لیپیدی وارد میشود) احاطه میشود، تشکیل میشوند. ویروسها براساس ژنوم اسید نوکلئیکی خود (DNA یا RNA ولی نه هر دو)، شکل کپسید، وجود یا عدم یک پوشش

لیپیدی، روش تکثیر، نوع سلول ترجیح داده شده برای تکثیر (تروپیسم ۲) یا نوع بیماریزایی که باعث می شوند (جدول 7-9)، تقسیم می گردند. بعضی اجزاء و ذرات ویروسی درون سلولهای عفونی تجمع پیدا می کنند و اجسام انکلوزبونی خاصی را تشکیل می دهند که ممکن است توسط میکروسکوپ نوری دیده شوند و برای تشخیص مفید باشند (شکل 1-9). برای مثال سلولهای الوده به سیتومگالوویروس (CMV) بزرگ شده و انکلوزیونهای بررگ هستهای ائوزینوفیلی و انکلوزیونهای کوچکتر سیتوپلاسمی را پدیدار می کنند. ویروسهای هرپس انکلوزیون بزرگ هستهای که توسط شبح روشنی احاطه شده است را تشکیل می دهند. آبله و ویروس هرپس انکلوزیونهای تشکیل می دهند. آبله و ویروس هرپس انکلوزیونهای ویروس (مثل پولیوویروسها) انکلوزیون تولید نمی کنند.

ویروسها به عنوان عامل سهم بزرگی از عفونتهای انسانی می توانند از راههای مختلفی بیماری ایجاد کنند. بسیاری ویروسها بیماریهای موقت ایجاد می کنند (مثل سرماخوردگی و آنفلوانزا). دیگر ویروسها از بدن حذف نمی شوند و در درون سلولهای میزبان تا سالها پایدار می مانند و می توانند به تکثیر در سلول ادامه دهند (مثل عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B در اشکال غیرتکثیری با توان بازفعالی در آینده زنده بمانند (که عفونت نهفته تامیده می شود). برای مثال ویروس هرپس زوستر که عامل آبله مرغان است می تواند وارد ریشه هرپس زوستر که عامل آبله مرغان است می تواند وارد ریشه گانگلیون خلفی شود، در آن جا نهفته شود و بعداً به صورت

¹⁻ Mad cow disease

disease 2- Tropism

³⁻ latent

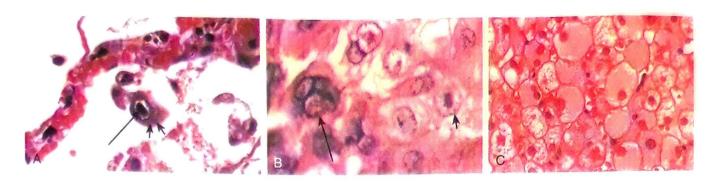
جدول ۲-۹ بیماری های ویروسی انتخاب و باته ژنهای آنها

	ی انتخابی و پاتوژنهای آنها	
بیماری(ها)	پاتوژن	دستگاه عضوی
عفونتهای دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، کونژنکتیویت	آدنو <u>و ير</u> وس	تنفسي
عفونت دستگاه تنفسي فوقاني	رينوويروس	
أنفولانزا	ويروس اَنفولانزا A و B	
برونشیولیت، پنومونی	ويروس س <mark>ن سيشيال</mark> تنفسي	
اوریون، پانکراتیت، اورکیت	ويروس اوريون	گوارشی
گاستروانتریت کودکی	رو تا <mark>و پروس</mark>	
گاستروانتریت گاستروانتریت	نوروويروس	
هیاتیت حاد ویروسی	ويروس هپاتيت A	
میاتتیت حاد یا مزمن ویرو <i>سی</i>	ويروس هپاتيت B	
همراه با عفونت هپاتیت B: هپاتیت حاد یا مزمن	ویروس هپاتیت D	
هیاتیت حاد یا مزمن ویروسی	ویروس هپاتیت C	
هپاتیت حاد ویروسی	ویروس ه <mark>پاتیت E</mark>	
آب له (روبئولا)	ويروس آبله	سیستمیک با ضایعات پوستی
سرخجه (روبلا)	ويروس روبلا	
آبلهمرغان، زونا	ويروس وارسلا زوستر	
هرپس دهانی (تبخال)	ویروس هر پس سیمپلکس نوع ۱	
هرپس تناسلی	ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۲	
بیماری انکلوزیونی سیتومگالی در نوزاد، گاسترواتریت در بیماران	سیتومگالوو پروس	سیستمیک با اختلالات خونی
پیوندی	ويروس اپشتنبار	
مونونوكلئوز عفوني	HIV-2 eHIV-1	
ايدز		
کوندیلوم، سرطان سرویکس	پا پیلوماو یروس	زگیلهای پوستی / تناسلی
پوليوميليت	پوليو ويروس	دستگاه عصبی مرکزی
لوکوآنسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده (فرصتطلب)	ويروس JC	27,7 6.
میکروسفالی مادرزاد <i>ی</i>	ويروس زيكا	
ميادروساني معررادي	ويروس ريك	

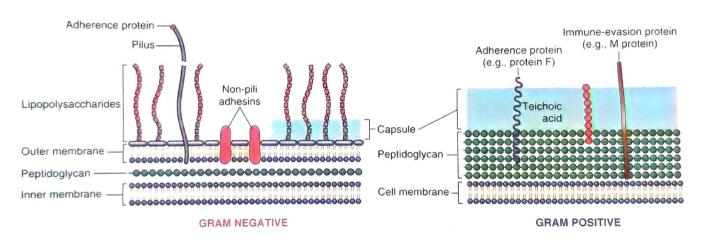
دورهای فعال شده و زونا (بیماری دردناک پوستی) ایجاد کند. بعضی ویروسها در تبدیل سلول میزبان به تومور خوشخیم یا بدخیم دخالت دارند (مثل ویروس پاپیلومای انسانی [HPV] که زگیلهای خوشخیم و کارسینوم سرویکس را القا میکند). گونههای متفاوت ویروسها میتوانند تابلوی بالینی یکسانی ایجاد کنند (مثل عفونتهای دستگاه تنفسی فوقانی) و یا برعکس، یک ویروس میتواند برحسب سن یا وضعیت ایمنی میزبان باعث تظاهرات بالینی متفاوتی شود (مثل CMV که در افراد نقص ایمنی منجر به آسیب مادرزادی نورولوژیک یا گاستروانتریت میشود).

باکتریها باکتریها پروکاریوت هستند، به این معنی که دیواره سلولی دارند

ولی فاقد هسته و دیگر اندامکهای محصور با غشا هستند. غشاء سلولی اکثر باکتریها توسط دیواره سلولی حاوی پپتیدوگلیکان احاطه شده است که پلیمری از زنجیرههای دراز متصل شده با پلهای پپتیدی میباشد. دو شکل شایع ساختار دیواره سلولی وجود دارد: دیواره ضخیم که رنگ کریستال ویوله از به خود میگیرد (باکتری گرم مثبت) و دیواره نازک که به وسیله غشاء خارجی احاطه شده است (باکتری گرم منفی) (شکل ۲-۹) باکتریها براساس رنگ آمیزی گرم (مثبت یا منفی)، شکل (انواع کروی کوکسی و میلهای شکلها بدیل هستند) (شکل ۳-۹) و نیاز به اکسیژن (هوازی یا بیهوازی) دستهبندی میشوند. باکتریهای متحرک، تاژک ادارند. تاژک فیلامان درازی است که از سطح سلول گسترش یافته و با چرخش خود باکتری را حرکت



شمکل ۱-۹ مثالهایی از انکلوزیونهای ویروسی (A) عفونت سیتومگالوویروس در ریه، سلولهای عفونی انکلوزیونهای واضح هسته ای (پیکان بلند) و ناواضح سیتوپلاسمی (پیکان کوتاه) را نشان می دهند. (B) عفونت ویروس واریسلاز وستر در پوست. هم ویروس هرپس سیمپلکس و هم ویروس و اریسلا زوستر تغییرات مشخصه سیتوپاتولوژیک را نشان می دهند. این تغییرات شامل پیوستن سلولهای اپی تلیالی و ایجاد سلولهای چندهسته ای با قالبی شدن یک هسته با هسته های دیگر (پیکان بلند) و انکلوزیونهای هسته ای شبح دار ائوزینوفیلی (پیکان کوتاه) هستند. (C) عفونت ویروسی هپاتیت B در کبد. در عفونتهای مزمن، هپاتوسیتهای آلوده سیتوپلاسم گرانولر منتشر (شیشه مات () را نشان می دهند که بازتاب تجمعات آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) است.



شکل ۲-۹ مولکولهای روی سطح باکتریهای گرم منفی و گرم مثبت درگیر در بیماریزایی عفونت.

می دهد. بعضی باکتری ها پیلی دارند که برآمدگی سطحی دیگری است که می تواند باکتری را به سلول های میزبان تا ماده زمینهای خارج سلولی مستولی مستولی مساعد پروتئین هایشان را خود تولید می کنند ولی برای شرایط مساعد رشد به میزبان خود متکی هستند. بسیاری از باکتری ها هنگامی که در (بدن) میزبان رشد می کنند خارج سلولی باقی می مانند، در صورتی که بقیه در درون یا بیرون سلول های میزبان زنده می مانند و تکثیر می شوند (باکتری های درون سلولی اختیاری ۲) و تعدادی فقط در درون سلولهای میزبان رشد می کنند تعدادی فقط در درون سلولهای میزبان رشد می کنند (باکتری های درون سلولی اختیاری ۲)

باکتریها موجب طیفی از بیماریها از فارنژیت معمول و عفونتهای مجاری ادراری تا بیماریهای نادری مانند جزام

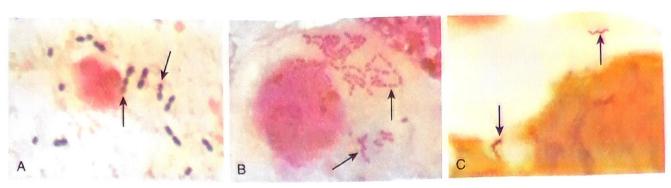
می شوند (جدول ۳-۹). کلامیدیا و ریکتز باکتری های داخل سلولی اجباری هستند که به ترتیب در درون واکوئل های محصور در غشای سلولهای اپی تلیال و اندو تلیال تکثیر می شوند. این باکتری ها اکثر و یا تمام انرژی خود (ATP) را از سلول میزبان می گیرند. کلامیدیا تراکوماتیس شایع ترین علت عفونی ناباروری زنان (به علت اسکار گذاشتن و تنگشدن لوله های فالوپ) و کوری (به علت عفونت مزمن ملتحمه که در نهایت منجر به اسکار و کدر شدن قرنیه می شود) است. ریکتریا به سلولهای اندوتلیالی که در آن رشد می کند آسیب می زند و منجر به اندوتلیالی که در آن رشد می کند آسیب می زند و منجر به

¹⁻ ground glass

²⁻ facultative intra cellular bacteria

la:T	التعثر ناماء	٠ . ا،	:54	انتخاب	سماري هاي	جدول ۳-۹
4	15000 1000	9 . 20	~ ~	16-	0 0	

س_تهبندى ب_الينى		
بكروبيولوژى	گونهها	تظاهرات شایع بیماری
فونت با <mark>کوکسی پیوژ</mark> ن	استافیلوکوک او رئوس، استافیلوکوک اپیدرمیس	آبسه، سلولیت، پنومونی، سپسیس
	استريتوكوك پيوژن	فارنژیت، باد سرخ، مخملک
	استريتوكوك پنومونيه	پنومونی لوبی، مننژیت
	نايسريامننزيتيديس	مننژیت
	نایسریا گنوره	گنوره
فونتهای گرم منفی	اشریشیا کولی، کلبسیلا پنومونیه، انتروباکتر آئروژن، پروتئوس	عفونتهای مجاری ادراری، عفونت زخی
	میرابیلیس، سراتیا مارسنس، سودومونا آئرو ژینوزا، باکترپوئید	آبسه، پنومونی، سپسیس، شوک، اندوکاردیت
	فراژيليس	
	لزيونلا پنوموفيلا	بیماری لژیونر
فونتهای کلستریدیومی	كلستريديوم تتاني	کزاز (قفل شدن فک)
	كلستريديوم بوتولينوم	بو تولیسم (مسمومیت غذایی فلج کننده)
	كلستريديوم پرفرينجنس، كلستريديوم سپتيكوم	قانقاریای گازی، سلولیت نکروزدهنده
	كلستريديوم ديفيسيل	کولیت غشای کاذب
_فونتهای بـاکـتریایی	باسيلوس آنتراسيس	سیاه زخم
شترک با حیوان		
	يرسينيا بستيس	طاعون خیارکی
	فرانسيسلا تولا رنسيس	تولارمی
	بروسلاملیتنسیس، بروسلاسوئیس، بروسلا ابورتوس	بروسلوز (تب نوسانی)
	بورليا ركورنتيس	تب راجعه
	بورلیا بورگدورفری	بیماری لایم
فونتهای ترپونمایی	تريونما پاليدوم	سيفليس
فونتهاى مايكوباكتريايي	مایکوباکتریوم توبرکلوز، M ، بوویس	سل
	مایکوباکتریوم لپره	جذام
	مایکوباکتریوم کانزاسی، مایکوباکتریوم آ ویوم کمپلکس	عفونتهای مایکوباکتریومی غیرتیپیک
فونتهای اکتینومیستی	كمپلكس نوكارديا آستروئيدس	بیماری ریوی، اَبسه مغزی
	اكتينومايسس اسرائيلي	اًبسه سر و گردن
یماریهای مسری کودکی	هموفيلوس آنفلو انزا	مننژیت، عفونتهای تنفسی فوقانی
2 7 27 G-16)		تحتاني
	بوردتلا پرتوزیس	سياه سرفه
	کورینه باکتریوم دیفتریه	ديفترى
11.5 da	انتروپاتوژنیک اشریشیا کولی، گونههای شیگلا، ویبریو کلره،	گاستروانتریت تهاجمی یا غیرتهاجمی
مفونتهای گوارشی	كمپيلوباكتر ژژوني، كمپيلوباكتر كولي، يرسينيا انـتروكوليتيكا،	
	گونههای سالمونلا گونههای سالمونلا	
	سالمونلا انتريك سروتيب تيفي	
	سالمونلا انتريك سروتيب تيفي	تب تیفوئید



شمکل ۳-۹ تنوع ریخت شناسی با کتریایی. با کتری ها با پیکان نشان داده شده اند. (A) نمو نه رنگ آمیزی گرم خلط از بیماری با پنومونی. کوکسی های گرم مثبت و کشیده به صورت جفت و در زنجیرهای کو تاه (Streptococcus pneumoniae) و نو تر وفیل ها آشکار هستند. (B) نمو نه رنگ آمیزی گرم کرم مثبت و کشیده به صورت جفت و در زنجیرهای کو تاه (Streptococcus pneumoniae) و نو تر وفیل ها آشکار هستند. (B) نمو نه رنگ آمیزی گرم منفی و داخل سلولی مشخصه اعضاء انتروبا کتریاسه مثل Klebsiella pneumoniae یا Klebsiella pneumoniae با کتریاسه مثل و داخل سلولی مشخصه اعضاء انتروبا کتریاسه مثل (C) نمو نه رنگ آمیزی نقره بافت مغز فردی با مننگوانسفالیت بیماری لایم. دو اسپیروکت مارپیچی (Borrelia burgdorfer) با پیکانها مشخص شده اند. (C, B, A در بزرگنمایی های متفاوتی هستند.

واسکولیت خونریزی دهنده می شود. این واسکولیت اغلب به صورت راش قابل مشاهده است، ولی به دستگاه عصبی مرکزی و (CNS) نیز می تواند آسیب بزند (مثل تب منقوط کوههای راکی و تیفوس اپیدمیک) که در این صورت عوارض کشنده بالقوه دارد. ریکتزیا به وسیله حاملین بند پا مثل شپش (در نوع اپیدمیک)، کنه (در تب منقوط کوههای راکی و ارلیشیوز و مایت (در تیفوس اسکراب)، منتقل می شود.

مایکوپلاسما و جنس مرتبط آن ۱وره آپلاسما در میان باکتریهای پاتوژن خارج سلولی به علت نداشتن دیواره سلولی، منحصر به فرد هستند. این دو، کوچکترین ارگانیسمهای زنده آزاد ۲ شناخته شده هستند (۱۲۵ تا ۳۰۰ نانومتر).

قارجها

قارچها یوکاریوتهایی هستند که دیوارههای سلولی حاوی کربوهیدراتهای پیچیدهای مانند بتا گلوکانها، کیتین، و گلیگوپروتئینهای مانوزیله دارند. رنگ آمیزی فلورسان کالکوفلور سفید که به کیتین متصل می شود، روش کاربردی برای شناسایی قارچ در نمونههای بیماران است. بررسی از نظر بتاگلوکانها در خون برای تشخیص عفونتهای منتشر قارچی استفاده می شود. قارچها هم می توانند به صورت سلولهای مخمری گرد و هم به صورت هیفههای فیلامان دار باریک رشد کنند. هیفهها می توانند دیواره دار (دیواره سلولی، هر سلول را مجزا می کند) و یا بدون دیواره باشند که وجه افتراق تشخیصی مهمی در دادههای بالینی است. بسیاری از قارچهای بیماریزا مهمی در دادههای بالینی است. بسیاری از قارچهای بیماریزا مهمی در دادههای و در دمای بدن به صورت مخمری رشد دوگانگی دومایی تا در دمای بدن به صورت مخمری رشد به صورت مخمری رشد

میکنند. قارچ می تواند هاگهای جنسی و به طور شایع تر هاگهای غیرجنسی به نام کونیدی تولید کند، که مورد اخیر بر روی ساختارهای اختصاصی یا اجسام میوهای و جود آمده در امتداد فیلامانهای هیفه ای ایجاد می شود.

قارچها می توانند عفونتهای سطحی یا عمقی ایجاد کنند.

- عفونتهای سطحی پوست، مو و ناخنها را درگیر میکنند. گونههای قارچی که عفونت سطحی ایجاد میکنند درماتوفیت نامیده می شوند. عفونتهای پوست تینه آنامیده می شوند، بنابراین، تینه آبدیس همان پای ورزشکاران و تینه آکاپیتیس کرم حلقهای سر است. بعضی قارچهای خاص پوست به بافت زیرجلدی تهاجم میکنند و باعث آبسه یا گرانولوم می شوند که گاهی مایستوما امیده می شود.
- عفونت عمقی پوست می تواند به صورت سیستمیک انتشار یابد یا به بافتها تهاجم کرده و اعضا حیاتی را در میزبان با نقص ایمنی مختل تخریب کند، اما در میزبانی که از دیگر نظرها طبیعی است، عموماً بهبود یافته و یا نهفته باقی می ماند.

قارچها به دو دسته گونههای اندمیک و فرصت طلب تقسیم می شوند:

¹⁻ rod 2- Free living

³⁻ thermal dimorphism 4- conidia

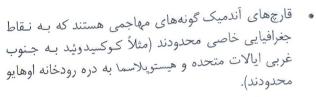
⁵⁻ fruiting body: sporocarp & fruiting body:

ساختاری چندسلولی است که ساختارهای تولیدکننده هاگ مثل بازیدی یا

آسکی در آن تولید می شوند

⁷⁻ tinea capitis

⁶⁻ athletes foot 8- mycetoma



در مقام مقایسه، قارچهای فرصتطلب (کاندیدا، آسیر ژبلوس، کریپتوکوکوس) میکروارگانیسمهایی هستند که در همه جا وجود دارند. این قارچها هم در افراد کلونیزه می شوند وهم از منبعهای محیطی کسب می شوند. در افراد با نقص ایمنی قارچهای فرصتطلب باعث عفونتهای مهاجم تحدیدکننده حیات می شوند که با نکروز بافتی، خونریزی و انسداد عروقی و پاسخ التهابی اندک یا عدم پاسخ ایمنی مشخص میشوند (شکل ۴–۹). بیماران دچار AIDS اغلب به وسیله عفونتهای قارچی فرصتطلب مثل ينوموسيستيس جيرووكي (كه قبلاً پنوموسيستيس كاريني ناميده مىشد) آلوده مىشوند.

تكسلولها

تکسلولها یوکاریوتهای تکسلولی هستند که از علل مهم بیماری و مرگ در کشورهای در حال توسعه میباشند. تک سلولها می توانند به صورت خارج سلولی در دستگاه ادراری تناسلی و یا در درون انواع متفاوتی از سلولها (پلاسمودیوم در گلبول قرمز، لِشمانياً در ماكروفاژها) تكثير شوند. تريكومونا و اڑبنالیس انگل تکسلول تاژکداری است که به صورت جنسی منتقل می شود و اغلب در واژن و یورترای مردان کلونیزه مے گردد. شایع ترین تک سلول های روده ای که انتاموبا هیستولیتیکا و ژباردیا لامیلیا^۵ هستند به صورت کیستهای غیرمتحرک موجود در غذا یا آب آلوده خورده می شوند سیس تبدیل به تروفو زوئیتهای 8 متحرک شده و به سلولهای ایبتلیال متصل می شوند. تک سلول های خونی (مثل بلاسمودیوم، ترييانو زوم و ليشمانيا) به وسيله حشرات ناقل، قبل از انتقال به میزبان جدید تکثیر می یابند. توکسوپلاسما گوندی ۸ به وسیله تماس با گونههایی که اووسیت دفع میکنند و هم با خوردن گوشت خوب یخته نشده حامل کیست، رخ میدهد.

كرعها

كرمهاى انگلى ارگانيسمهاى كاملاً تمايزيافته چند سلولى هستند. چرخه زندگی آنها پیچیده است. اکثر آنهابین تولیدمثل جنسی در میزبان قطعی و تکثیر غیرجنسی در یک میزبان بینابینی یا ناقل در نوسان می باشند. بنابراین، برحسب گونه، انسانها می توانند کرمهای بالغ (مثل آسکاریس لومبریکوئید⁴)، اشکال نارس (مثل تـوکسوکاراکـانیس ۱) یـا اشکـال لاروی غیرجنسی (مثل



عروق خونی مننژی وگونههای مهاجم عروقی *Mucor* به پهنای نامنظم و زاویه نزدیک به قائمه شاخه هیفه (پیکان) توجه کنید.

اکینوکوک ۱۱) را در خود داشته باشند. کرمهای بالغ، هنگامی که در بدن انسان ساكن مى شوند تكثير نمى شوند، بلكه تخم يا لارو تولید میکنند که عموماً از طریق مدفوع پخش میشود. اصولاً شدت بیماری در تناسب با تعداد تکثیر ارگانیسمهای عفونی است؛ برای مثال، تحمیل بار ۱۰ کرم قلابدار باعث بیماری بالینی نمی شود یا بیماری خفیفی ایجاد می کند، در حالی که ۱۰۰۰ کرم قلابدار آن قدر از خون (بدن) استفاده می کنند که باعث کم خونی شدید۱۲ مے شود. در بعضی عفونتهای کرمی مثل شیستوزوماً ۱۸ بیماری بیشتر به علت پاسخهای ایمنی به تخمها یا لاروها ایجاد می شود تا کرمهای بالغ.

کرمها متشکل از سه گروه هستند:

- کرمهای گرد (نماتودها^{۱۴}) در مقطع عرضی، حلقوی و غیرقطعهای هستند. نماتودهای رودهای شامل آسکاریس لومبریکوئید، استرونزیلوئید استرکورالیس۱۵ و کرمهای قلابدار هستند. نماتودهای حمله کننده به بافت شامل فیلاریا و تریشنلا اسپیرالیس 4 هستند (شکل ۵–۹).
- کرمهای نواری (سستودها) از یک سر (اسکولکس) و نواری از قطعات پهن تخت (پروگلوتيدها) تشكيل شدهاند. اين کرمها مواد غذایی را از راه پوشش خارجی^{۱۷} خود دریافت میکنند و لوله گوارشی ندارند. سستودها شامل کرمهای
- 1- plasmodium
- 3- trichomonas vaginalis
- 5- Giardia lamblia
- 7- Trypanosoma
- 9- Ascaris lubbricoides
- 11- Echinococcus
- 13- Shcistosomiasis
- 15- Strongyloid stercoralis
- 16- Trichinella spiralis
- 17- Tegument

14- nematodes

6- trophozoite

4- Entamobea histolytica

8- Toxoplasma gondii

10- Toxocara conis

12- severe anemia



شمکل ۵-۹ لارو تریشنلا اسپیرالیس پیچیده شده در سلول عضله اسکلتی.

نواری ماهی، گوشت گاو و خوک هستند و در روده انسان یافت می گردند. لاروهایی که بعد از خوردن تخم کرمهای نواری خاصی ایجاد می شوند، بیماری کیستیک در رودهها ایجاد می کنند به عنوان مثال لارو اکینوکوس گرانولوزوس کیست هیداتید ایجاد می کند و لارو کرم نواری خوک کیستهایی به نام سیستی سرکوس در بسیاری اعضا تولید می کند.

مندههای بیرون زدهای برای اتصال به میزبان دارند. اینها شامل فلوکهای کبد و ریه و شیستوزومیاها می باشند.

انگلهای فارجی

انگلهای خارجی عبارتند از حشرات (شپش، ساس، کک) یا عنکبوتیانی که به پوست متصل میشوند یا روی پوست و یا درون آن زندگی میکنند (مایت، کنه، عنکبوتها). بیماریهایی که به بهطور مستقیم توسط بندپایان ایجاد میشوند مثل پدیکولوز ناشی از شپش متصل به موها یا گال ناشی از مایتهایی که در لایه شاخی نقب میزنند، به وسیله خارش و خراشیدن پوست مشخص میشوند. ممکن است قطعات دهانی همراه با مخلوطی از لنفوسیتها، ماکروفاژها و ائوزینوفیلهای ارتشاحی در محل گزش پیدا شوند. همچنین بندپایان میتوانند به عنوان ناقل دیگر عوامل بیماریزا مثل بورلیا بورگدورذری عامل بیماری لایم (که عوامل بیماریزا مثل بورلیا بورگدورذری عامل بیماری لایم (که به وسیله کنههای گوزنی منتقل میشود)، عمل کنند.

ميكروبيوم

میکروبیوم عبارت است از جمعیت گوناگون میکروبی باکتریها، قارچها، و ویروسهای یافت شده در بدن انسان یا بر روی آن

(مانند لولهٔ گوارش، پوست، راههای هوایی فوقانی، و واژن). با این که اکثر این ارگانسیمها، به میزبان سال آسیب وارد نمی کنند، بعضی از آنها منجر به بیماریهایی مانند عفونتهای پوست بافت نرم (استافیلوکوک اورئوس و استریتوکوک پیورٹنز)، آکنه بافت نرم (استافیلوکوک اورئوس و پوسیدگی دندان (استریتوکوک میتوس) میشوند. میکروبیوم نقشهای مهمی در سلامت و تکامل طبیعی دارد. در لولهٔ گوارش، برای حفظ یکپارچگی ایی تلیوم و عملکرد طبیعی سیستم ایمنی روده، و مهار رقابتی تهاجم و کلونیزاسیون توسط میکروبهای بالقوه بیماریزا، فلور نرمال مسئولیت جذب غذای هضم شده را بر عهده دارد. همچنین میکروبیوم روده به عنوان تنظیمکنندهٔ وضعیت تغذیهای عمل میکند.

تکنیکهای جدید شناسایی باکتریایی بر اساس توالی یابی RNA ریبوزومی، درک ما را نسبت به میکروبیوم به طرز چشمگیری افزایش داده است:

- در افراد سالم، میکروبیوم بسیار متنوع است. برای مثال، تخمین زده می شود که بیش از ۱۰۰۰ گونه باکتری در فلور نرمال روده یک فرد وجود داشته باشد. در یک فرد سالم، بخشی از جمعیت باکتریایی در محلهای مختلف بدن در طول زمان نسبتاً ثابت است، اما ممکن است توسط رژیم غذایی و محیط تغییر کند.
- تنوع باکتریها در حفرهٔ دهان و مدفوع در بیشترین حد؛ در پوست، متوسط؛ و در واژن به کمترین میزان میباشد.
- میکروبیومهای باکتریایی در قسمتها مختلف بدن در افراد متفاوت، نسبتاً مشابه است.

دیس بیوز ٔ عبارت است از تغییرات ترکیب میکروبیوم که منجر به بیماری می شود. این تغییرات ممکن است ناشی از درمان یا شرایط پاتوفیزیولوژیک متخلفی شامل موارد زیر باشد:

- استفاده از بعضی از آنتیبیوتیکها، عامل خطر مهمی برای عفونتهای گوارشی ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل تولیدکنندهٔ سم باشد. این آنتیبیوتیکها، باکتریهای همسفره را کشته یا مهار میکنند و منجر به رشد بیش از حد C. دیفیسیل می شوند. در بسیاری از افرادی که بعد از درمان آنتیبیوتیکی عود داشتهاند، ترمیم میکروبیوم توسط انفوزیون دئودنومی مدفوع در بر دارندهٔ فلور همزیست از دهندههای سالم، منجر به درمان موفق عفونت C. دیفیسیل شده است.
- میکروبیوم مدفوع افراد چاق، تنوع کمتری نسبت به افراد لاغر دارد ونسبت دودمان باکتریایی نیز متفاوت است.

نسبت این دودمانها در افراد چاقی که رژیم غذایی خود را تغییر داده و وزن خود را کاهش میدهند، به حالت مشابه افراد لاغر تغییر میکند. هنگامی که حیوانات آزمایشگاهی توسط جمعیتهای باکتریهای مرتبط با رژیم غذایی پرچربی کلونیزه میشوند، دچار افزایش وزن بیشتری نسبت به کلونیزاسیون با جمعیت باکتریایی مرتبط با رژیم غذایی طبیعی میشوند.

جمعیتهای باکتریایی گوارش در افراد مبتلا به بیماری التهابی روده تغییر میکند بدین صورت که نسبت به افراد سالم، تنوع کمتر و تغییرات نسبت دودمان باکتریایی دارند. جالب است که بیماری التهابی روده موجب تغییر جمعیت ویروسی مدفوع میشود. نقشهای ویژهٔ باکتریها و ویروسهای مختلف در دیسبیوز گوارشی تحت بررسی بسیار فعال است.

روشهای شناسایی عوامل عفونی

روشهای مختلفی برای شناسایی میکروارگاسنیمها در بافت و مایعات بدن وجود دارد:

- کشت. کشتهای قارچی و باکتریایی در ترکیب با روشهای دیگر برای تستهای تشخیصی همچنان ضروری است، اما کشت ویروسها به میزان زیادی توسط روشهای دیگر، جایگزین شده است.
- بافتشناسی. بعضی عوامل عفونی را میتوان در قطعات رنگ آمیزی شده با H&E مشاهده کرد (مانند اجسام انکلوزیونی تشکیل شده توسط CMV ویروس و هرپس سیمپلکس (HSV)؛ تودههای باکتریایی که معمولاً رنگ آبی به خود می گیرند؛ کاندیدیا و موکور در میان قارچها؛ اکثر تك ياختهها، تمام كرمها). اما بسياري از عوامل عفوني توسط رنگ آمیزی های خاصی مشاهده می شوند. رنگهایی که ارگانیسمها را بر اساس ویژگیهای خاص دیواره سلولی یا پوشش آنها (رنگهای گرم، اسید فست، سیلور، موسی کارمین، و گیمسا) یا با نشانه گذاری با آنتی بادی های خاص شناسایی میکنند (جدول ۴–۹). ارگانیسمها معمولاً در حاشیهٔ در حال پیشرفت یک ضایعه بهتر از مرکز آن مشاهده می شوند (به خصوص اگر نکروز وجود داشته باشد). سرولوژی. عفونتهای حاد را می توان از طریق سرولوژی و با شناسایی آنتی بادی های مختص پاتوژن در سرم تشخیص داد. وجود ایمونوگلوبولین M اختصامی (IgM) کمی بعد از شروع علایم اغلب تشخیص است. به صورت جایگزین،

ویژه برای شناسابی عوامل عفونی	جدول ۴-۹ روشهای و
عامل (عوامل) عفونی	روش
اکثر باکتریها	رنگ آمیزی گرم
مایکوباکتریها، نوکاردیا (اصلاح شده)	رنگ آمیزی اسید - فست
قارچ، لژيونلا، پنوموسيستيس	رنگ آمیزی نقره
قارچ، أميب	اسید ـ شیف دوره ای
کریپتوکوک	موسیکارمین
ليشمانيا، پلاسموديوم	گیمسا
تمام ردهها	أنتىبادىها
تمام ردهها	كشت
تمام ردهها	کاوشگرهای DNA
باكترىها مايكوباكترىها، قارچها	روش پروتئوم <i>ی ا</i> طیفسنجی تودهای

تیتر آنتیبادی خاصی را میتوان به صورت زودرس ("حاد") یا مجدداً بعد از ۴ تا ۶ هفته بعد از عفونت ("دران نقاهت") اندازه گیری کرد؛ افزایش بیش از ۴ برابری تیتر، تشخیصی محسوب میشود. بررسی آنتیبادیهای سرم برای تشخیص هپاتیت ویروس بسیار کاربردی است در بیماران مبتلا به سیفیلیس یا مونونوکلئوز عفونی، آنتیبادیهایی که اختصاصی پاتوژن نیستند ایجاد میشوند، و بررسی این آنتیبادیهای دارای واکنش متقاطع برای تشخیص مورد استفاده قرار می گیرد.

روشهای تشخیص مولکولی. برای تشخیص گنوره، عفونت کلامیدیا، سل، و انسفالیت هرپسی از تکنیکهای تقویت اسید نوکلئیک (مانند PCR و تقویت با واسطهٔ رونویسی) استفاده میشود. در میورد بعضی عوامل بیماریزا، بررسیهای مولکولی نسبت به آزمونهای سنتی، حساسیت بیشتری دارند. تست PCR مایع CSF برای انسفالیت ویروسی HSV حساسیتی در حدود ۸۰٪ دارد اما کشت ویروسی CSF حساسیتی کمتر از ۱۰٪ دارد. به صورت مشابهی، تستهای اسید نوکلئیک برای کلامیدیای تناسلی، مشابهی، تستهای اسید نوکلئیک برای کلامیدیای تناسلی، شناسایی میکند. در مورد سایر عفونتها، مانند گنوره، حساسیت تستهای اسید نوکلئیک مشابه کشت است. در افراد پیوندی PCR کمی ویروس AB، CMV، و VBR برای سنجش بار ویروسی مورد استفاده قرار میگیرد. امروزه برای تشخیص عفونتهای تنفسی ویروسی و باکتریایی، و برای تشخیص عفونتهای تنفسی ویروسی و باکتریایی، و

¹⁻ hematoxylin and eosin

عفونتهای گوارشی ویروس، باکتریایی، و انگلی به صورت معمول از طرحهای مولکولی برای شناسایی ۲۰ عامل بیماریزا یا بیشتر استفاده می شود. ارزیابیهای کمی اسید نوکلئیک ویروسی برای راهنمایی درمان طبی بیماران مبتلا به HBV، HIV، و HCV استفاده می شوند. برای شناسایی عوامل بیماریزای نوظهور یا نادر، و برای بررسیهای همه گیرشناختی، از توالی یابی نسل جدید، با یا بدون تقویت اولیهٔ PCR استفاده می شود.

• پروتئومیکس. می توان از طیف سنجی توده ای برای شناسایی میکروارگانسیمهای با محنوای پروتئینی استفاده کرد و به آزمایشگاههای بالینی روتین معرفی شده است. مزیت این روش، شناسایی سریع گونههای باکتریایی است اما برای تعیین حساسیت باکتریایی کاربرد ندارد. برای تعیین حساسیت باکتری همچنان نیازمند کشت هستیم.

بیماریهای عفونی جدید و نوظهور

تعداد قابل توجهی از عوامل عفونی جدید در حال کشف هستند و علل متعددی برای این موضوع وجود دارد:

- بعضی از عوامل بیماری زا که احتمالاً قرن ها همراه انسان ها بودهاند، با پیشرفت روشهای تشخیص شناسایی شدهاند. به عنوان مثال، هلیکوباکتر پیلوری که منجر به گاستریت و بیماری زخم معده می شود. در دههٔ ۱۹۸۰ کشف شد. اخیراً، علل جدید برای جزام کشف شده است: مایکوباکتربوم لپروماتوزیس. این عامل توسط توالی یابی DNA باکتریایی نمونه برداری بافتی بیمارانی که در اثر جزام فوت کردند شناسایی شد. این عامل نسبت نزدیک با مایکوباکتربوم لپره دارد که قبلاً شناخته شده بود.
- حیوانات منبعی برای عوامل عفونی جدیدی هستند که انسان را درگیر میکنند. دو کروناویروسی که موجب عفونتهای شدید تنفسی در انسان میشوند (ویروسهای COVMERS)، احتمالاً از حیوانات به انسان انتشار پیدا کردهاند و به ترتیب در سالهای ۲۰۰۳ و ۲۰۱۲ و شناسایی شدند. مثالهای دیگری از عوامل بیماریزایی که از حیوانات به انسان انتشار پیدا کردهاند عبارتند از HIV و بورلیا بورگدورفری.
- میکروارگانیسمها می توانند ژنهایی را کسب کنند که بیماری زایی شان را بهبود بخشیده یا به فایق آمدن بر دفاع میزبان کمک کنند. در سال ۲۰۱۱، تقریباً ۴۰۰۰ نفر در آلمان توسط سوش جدیدی از E.coli تولیدکنندهٔ سم شیگلا با بیماریزایی بالا که در جوانهٔ بذر انتشار پیدا کرده بود بیمار

شدند. سوش جدید ار نوع دیگری از E.coli مشتق می شد که ژنی برای سم شیگلا را از یک باکتریوفاژ کسب کرده بود. سایر پاتوژنها به علت سرکوب ایمنی ناشی از AIDS یا درمان بری پیشگیری از رد پیوند یا درمان سرطانها، شیوع بیشتری پیدا کرده اند (مانند ویروس هرپس انسانی Λ ، شیوع بیشتری پیدا کرده اند (مانند ویروس هرپس انسانی Λ کمپلکس مایکوباکتریوم آویوم، P. جیرووسی).

سندرمهای بالینی دیگری چند مدت بعد از شناسایی عوامل بیماریزا، شناخته می شوند (احتمالاً به علت عوامل دخیل جدید). با این که ویروس زیکا در سال ۱۹۴۷ در اوگاندا شناخته شد، برای سالیان زیادی، موارد انسانی بسیار کمی گزارش شده بود، تا وقتی که اخیراً این ویروس در کشورهای دیگری نیز دیده شد و طیف آن از آفریقا به آسیا، اقیانوس آرام، به آمریکا گسترش، يافت. اين ويروس عمدتاً توسط گونههاي پشهٔ آئدس منتقل مى شود اما انتقال جنسى و احتمالاً انتقال خون نيز در انتقال أن دخیلند. گر چه بسیاری از افراد درگیر هیچ علایمی ندارند یا علايمشان خفيف است. اين عفونت ممكن است با سندرم گیلن باره در ارتباط باشد. این سندرم، نوعی از ضعف عضلانی با شروع سریع است که در اثر آسیب سیستم عصبی توسط سیستم ایمنی به وجود می آید. عفونت ویروس زیکا در طول بارداری منجر به نقایص مادرزادی (شامل میکروسفالی) می شود. در طغیان سال ۲۰۱۵ در برزیل موارد بسیاری از مشکلات مادرزادی دیگر نیز تشخیص داده شد که نسبت به طغیانهای قبلی بسیار بیشتر بود و منجر به نگرانی بین المللی اور ژانسی سلامت عمومی شد. بررسیهای بیشتر برای تعیین سایر متغیرهای دخیل در اثرات CNS مانند ژنتیک، عفونت همراه، ایمنی ناشی از عفونتهای قبلی، یا عوامل محیطی در حال انجام است.

فاکتورهای متعددی با ظهور بیماریهای عفونی در ارتباط

• رفتار انسانی بر گسترش و دموگرافی عفونتها تأثیر میگذارد. AIDS برای اولین بار عمدتاً به عنوان بیماری مردان همچنسباز و سوءاستفاده کنندگان مواد شناخته شد، اما در حال حاضر انتقال به جنس مخالف شایع تر است. در آفریقای جنوب صحرا که بیشترین موارد بیماری دیگر آن وجود دارد، بیماری به طور غالب یک بیماری دیگر جنسبازی است. اپیدمی ویروس ایبولا در سال ۲۰۱۴ نسبت به طغیانهای قبلی به کشورهای بیشتری گسترش یافت. یکی از علل آن جابهجایی مردم بین مرزها در آفریقای غربی و همچنین مراسمهای خاکسپاریای که در آفریقای غربی و همچنین مراسمهای خاکسپاریای که در آن افراد با جسد تماس داشتند، میباشد. همانطور که در مورد SARS ذکر شد، این بیماری به علت مسافرتهای

هوایی انسان، به سرعت به ۲۴ کشور گسترش یافت.

تغییرات در محیط گهگاه میزان بیماری عفونی را تغییر می دهد. از بین رفتن جنگلها در شرق ایالات باعث افزایش شدید موشها و گوزنهای حامل کنههای منتقلکننده بیماری لایم، بابزیوز و ارلیشیوز شده است. گرمایش زمین نیز بر گسترش عفونتها تأثیر گذاشته است. برای مثال پشههایی که ناقل تب دانگ و ویروس زیکا بودند قبلاً در مرز ایالات متحده و مکزیک مستقر بودند ولی در حال حاضر در بیش از نیمی از ایالتها وجود دارند. ویروس چیکونگویا، توسط پشهها منتقل می شود. این ویروس موبت تب و درد مفصلی می شود که بعضی مواقع شدید است. این بیماری اولین بار در سال ۲۰۱۳ در آمریکاییها مشاهده شد، و سرایت ویروسهای دنگ و زیکا اخیراً در فلوریدا گزارش شده است.

• بیماریهای عفونیای که در یک ناحیهٔ جغرافیایی شایع هستند، ممکن است در اثر افزایش مسافرت یا جابهجایی پرندگان، بیمهرگان و حیوانات مبتلا، در منطقهٔ جدیدی مشاهده شوند. به عنوان مثال، ویروس نیل غربی سالها در اروپا، آسیا، و آفریقا شایع بود اما در سال ۱۹۹۹ برای اولین بار در ایالات متحده مشاهده شد. احتمالاً انتقال آن به دست یک پرنده یا پشهٔ عفونی صورت گرفته است. ویروسهای آنفلوانزای H5 با بیماریزایی بالا، که منجر به ویروسهای آنفلوانزای در آسیا شد، در دو دههٔ اخیر از مرگ تعدادی از بیماران در آسیا شد، در دو دههٔ اخیر از طریق جمعیتهای پرندگان و در اثر مهاجرت طبیعی و انتقال پرندگان اهلی در کل دنیا انتشار یافت.

عوامل بیماری استفاده (و استفاده بیش از حد) گسترده از انتیبیوتیکها سازگار می شوند. مقاومت میکروبی به تدریج توسعه یافته است و در حال حاضر در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، نایسریا گنوره، استافیلوکوک اورئوس شایع است. به طور مشابه گسترش انگلهای مقاوم به داروها، موربیدیته و مورتالیته مرتبط با عفونت پلاسمودیوم فالسیپاروم را به مقدار زیادی در آسیا، آفریقا و آمریکای لاتین افزایش داده است.

عوامل بيوتروريسم

متأسفانه حملات آنتراکس سال ۲۰۰۱ به ایالات متحده تئوری تهدید بیوتروریسم را به واقعیت تبدیل کرد. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها (CDC) میکروارگانیسمهایی که بیشترین خطر را به عنوان سلاح مطرح میکنند، براساس این مسئله که

حدول ٥-٩ عوامل بالقوه بيوتروريسم بیماری ها و عوامل دسته ۸ سیاه زخم: باسیلوس آنتراسیس بو توليسم: سم كلستريديوم بوتولينوم طاعون: يرسينيا يستيس أبله: ويروس واربولا ما زور تولارمى: فرانسيسلاتولارنيس تبهای خونریزی دهنده ویروسی: ابولا، ماربورگ، لاسا و سایر بیماری ها و عوامل دسته B بروسلوز: گونههای بروسلا سم اپسیلون کلستریدیوم پرفرنجنس تهدیدات امنیت غذا: گونههای سالمونلا، اشریشیا کولی 0157:H7 شگلا، غیره گلندرز: بورخولدریا مالئی مليوروزيس: بورخولدريا سودومالئي پسیتاکوس: کلامیدیا پسیتاکی

سم ریسین (ricin) دانههای کرچک (Ricinus Communis) انترو توکسین B استافیلوکوکی

تب تیفوسی: ریکتزیا پروو ازکی

تب Q: كوكسيلا بورنتي

انسفالیت ویروسی منتقله از طریق حشرات: انسفالیت اسبی و ونزوئلایی، انسفالیت اسبی شرقی، انسفالیت اسبی غربی و سایر

تهدیدات امنیت آب: وببریو کلرا، کرپیتوسپوریدیوم پارووم، غیره

بیماری ها و عوامل دسته C

تهدیدات بیماریهای عفونی نوظهور: ویروس نیپا، هانتاویروس و موارد محتمل دیگر

کدام بیماری به چه اندازه توانایی انتقال دارد، دشواری تولید و توزیع میکروارگانیسم چقدر است، چه می توان برای دفاع علیه آنها انجام داد و وسعت هراس گستردهای که در جمعیت ایجاد می کند چقدر است، بررسی کرد. براساس این معیارها، یا سلاحهای زیستی توسط CDC به سه دسته تقسیم می شوند: B, A و (جدول ۵-۹).

عوامل با بیشترین خطر که در گروه A هستند به آسانی پخش می شوند و از یک فرد به فرد دیگر منتقل می گردند. این گروه عموماً بیماری هایی را ایجاد می کنند که میزان مرگومیر بالا با توانایی تأثیر عمده بر بهداشت عمومی دارند، می توانند پاندمی هایی ایجاد کنند که باعث وحشت عمومی و از هم گسستگی اجتماعی می شوند و احتمالاً نیاز به اقدامات ویژه برای گسستگی اجتماعی می شوند و احتمالاً نیاز به اقدامات ویژه برای آمادگی بهداشت عمومی دارند. برای مثال، ویروس آبله به علت سرایت پذیری زیاد و میزان مرگومیر موردی ۳۰٪ یا بالاتر و

عدم درمان موثر ضد ویروسی، یک عامل دسته A است. آبله به آسانی از فردی به فرد دیگر و اصولاً از راه ترشحات تنفسی و تماس مستقیم با ویروس و ضایعات پوستی گسترش می یابد. از زمانی که واکسیناسیون روتین آبله در سال ۱۹۷۲ در ایالات متحده پایان یافت ایمنی رو به نقصان گذاشت و باعث شد جمعیت بسیار مستعد پذیرش این بیماری شود. نگرانی در این مورد که آبله می تواند در بیوتروریسم استفاده شود باعث مرسوم شدن دوباره واکسیناسیون برای تعدادی از کارکنان پزشکی و ارتش شده است.

عــوامــل دســته B تـقریباً بـه آسانی انتشار مییابند، بیماریهایی را باعث میشوند که موربیدیته متوسط و مورتالیته کم دارند و نیازمند نظارت تشخیصی و درمانی بـه خصوص هستند. بسیاری از این عوامل میتوانند در غذا یا آب گسترش پیدا کنند. عوامل دسته C شامل عوامل بـیماریزای نـوظهوری هستند که میتوانند به علت در دسترس بودن، تولید، انتشار و استعداد موربیدیته و مورتالیته بالا برای انتشار فراگیر مهندسی شوند.

انتقال و انتشار میکروبها

میکروبها می تونند از سطوح مختلف بدن وارد نیربان شوند و بعد از ورود، از راههای مختلفی منتشر می شوند.

راههای ورود میکروبها

میکروبها می توانند از طریق شکافهای پوستی، استنشاق، بلعیدن یا انتقال جنسی وارد بدن میزبان شوند. اولین دفاع بر علیه عفونت، پوست سالم و سطوح مخاطی هستند که سدهای فیزیکی ایجاد و مواد ضدمیکروبی تولید میکنند. به طور کلی، عفونتهای تنفسی، گوارشی و ادراری تناسلی که حتی در افراد سالم نیز ایجاد می شوند توسط میکروارگانیسمهای ویرولانی بوجود می آیند که قادرند سدهای اپیتلیومی دست نخورده را آسیب زنند یا به آن نفوذ کنند. در عوض، بیشتر عفونتهای پوستی در افراد سالم به وسیله میکروارگانیسمهای کمتر ویرولانی ایجاد می شوند که از طریق مکانهای آسیب دیده وارد پوست می شوند (جدول ۶-۹).

עם שול")

لایه خارجی متراکم و کراتینیزه پوست سد طبیعی علیه عفونت است و PH کم پوست (کمتر از ۵/۵) و حضور اسیدهای چرب از رشد میکروارگانیسمهای غیر از فلور طبیعی جلوگیری میکند. پوست بهطور طبیعی محل زندگی باکتریها و قارچها شامل

فرصتطلبهای بالقوه مثل S.aureus و Candida albicans

بیشتر میکروارگانیسمها عامل عفونتهای پوستی از طریق ش**کافهای پوستی** مثل سوراخهای ریـز پـوستی (عـفونتهای قارچی)، زخمها (استافیلوکوکها)، سوختگیها Pseudomonas)، زخمها (aeroginosa و جراحات ناشی از دیابت یا فشار (عفونتهای چند میکروبی) نفوذ میکنند. کاتترهای داخل وریدی راه ورودی برای عفونت منطقهای یا سیستمیک ایجاد میکنند. فرورفتن سوزن ^۱ مى تواند دريافت كننده را در معرض خون الوده قرار دهد و HBV، ويروس هپاتيت HIV) يا HIV را انتقال دهد. بعضي عوامل بیماریزا توسط نیش یک حشره یا حیوان به پوست نفوذ می کنند. نیش کک، کنه، پشه، مایت و شپش در پوست رخنه کرده و آربوویروسها (علل تب زرد و انسفالیت)، باکتریها (طاعون، بیماری لایم، تب منقوط کوههای راکی)، تکسلولها (مالاریا، لیشمانیوز) و کرمها (فیلاریازیس) را منتقل میکند. گزش حیوانی مى تواند باعث عفونت توسط باكترى هايى مانند باستور لا يا ویروسهای خاصی مثل هاری شود. تنها تعداد کمی از میکروارگانیسمها می توانند به پوست غیر آسیب دیده منتقل شوند. برای مثال لارو شیستوزومیا که از حلزونهای آب شیرین دفع می شود توسط آنزیمهایی که ماده زمینهای خارج سلولی را حل میکنند به پوست شناگران نفوذ میکند. قارچهای به خصوص (درماتوفیتها) می توانند لایه شاخی پوست، مو و ناخنهای سالم را آلوده کنند.

لوله گوارشي

بیماریزاهای لوله گوارشی توسط غذا یا آب آلوده شده با مواد مدفوعی منتقل می شوند. وقتی بهداشت کافی نیست، که ممکن است در بـالایای طبیعی مثل سیل یا زلزله اتفاق بیفتد، بیماریهای اسهالی شایع می شوند. ترشحات اسیدی معده دفاع مهمی است و برای بسیاری از بیماریزاهای لوله گوارش کشنده می باشد. داوطلبان سالم تا وقتی که ۱۰۱۱ ارگانیسم به آنها خورانده شد، به وسیله Vibrio cholerae آلوده نشدند، ولی با خنثی کردن اسید معده دوز آلوده کننده به ۱۰۰۰ برابر کاهش یافت. در مقام مقایسه، بعضی عوامل خوراکی مثل Shigella و یا کیست Giardia تقریباً در اسید معده پایدارند، بنابراین کمتر از کیست Giardia تقریباً در اسید معده پایدارند، بنابراین کمتر از

بقیه موارد دفاعهای طبیعی لوله گوارشی شامل (۱) لایه موکوسی چسبناک که اپیتلیوم رودهای را میپوشاند (۲) آنزیمهای لیتیک لوزالمعده و پاککنندههای صفرا (۳) پپتیدهای

جدول ۶-۹ راههای عفونت میکروبی

Control of the second s		الراب المياثر وبي	
عامل بیماریزا/بیماری	اساس شکست دفاع	دفاعهای موضعی عمده	محل
استافیلوکوک اورئوس، کاندیدا	نقایص مکانیکی (سوراخ، سوختگی،	سد اپیدرمی	پوست
آلبيكنز، سودومونا ائروژينوزا	زخم)		
HIV، ویروسهای هپاتیت	فرو رفتن سوزن		
تب زرد، طاعون، بیماری لایم، مالاریا،	گزیدگی حشره یا حیوان		
هاری، ویروس زیکا	حريفاني حسره يا حيوان		
شيستوزوما	7 X-61		
ويبريو كلره، ژيارديا	نفوذ مستقیم	سد اپیدرمی	مجرای گوارشی
شيكلا، سالمونلا، كمپيلوباكتر	اتصال و تکثیر موضعی میکروبها	پیتارسی	3 77 27
سیکاری شامووده میداد. پولیوویروس، بعضی باکتریهای	اتصال و تهاجم موضعی میکروبها		
	برداشت از طریق سلولهای M		
بيماريزا			
بسیاری از تک یاخته ها و کرمها	کیستها و تخمهای مقاوم به اسید	ترشحات اسید <mark>ی</mark>	
هپاتیت A، رو تاویروس، نوروویروس	پوششهای خارجی میکروبی مقاوم	صفرا و آنزیمهای پانکراسی	
كلستريديوم ديفيسيل	مصرف آنتى بيوتيك وسيع الطيف	فلور نرمال حفاظتی	
ويروسهاي أنفلوانزا	اتصال و تکثیر موضعی میکروبها	پاکسازی	مجرای تنفسی
هموفيلوس آنفلو انزا، M. پنومونيه،	فلج مژکها توسط سموم	موکوسیلیاری	
بوردتلا پرتوزیس			
<u> </u>	مقاومت نسبت به کشته شدن توسط	ماكروفاژهاي آلوئولي مستقيم	
	فاگوسیتها	, (g) , ,	
E. cili	انسـداد، اتـصال مـیکروبی و تکـثیر	ادرار	مـــجرای ادراری
	موضعی		تناسلی
كانديد ا آلبيكنز	مصرف اَ <mark>نتی</mark> بیوتی <mark>ک</mark>	فلور نرمال واژن	S
نیسریا گنوره	اتصال میکروب و تکثیر موضعی	سد اپیدرمی، اپیتلیالی سالم	
هرپس ویروس، ویروس زیکا، تـرپونما	عفونت مستقیم / تهاجم موضعی	سد اپیدرانی، اپیندیانی سانم	
هر پس ویروس، ویروس ریات طرپوسته پالیدوم	عقولت مستقيم الهاجم موضعي		
بیماریهای مختلف منتقله از راه جنسی			
	ترومای موضعی		
(مانند پاپیلوما ویروس انسانی)			

ضد میکروبی موکوسی که دفنسینها نامیده می شوند (۴) فلور طبیعی و (۵) آنتی بادی های IgA ترشحی هستند. آنتی بادی های IgA به وسیله پلاسما سل هایی که در موکوس وجود دارند و با بافت لنفوئید (MALT) در ارتباطند، تولید می شوند. این تجمعات لنفوئیدی به وسیله یک تک لایه از سلول های اپیتلیالی اختصاصی، که سلول های M نامیده می شوند و برای انتقال آنتی ژن ها به MALT مهم هستند پوشیده می شوند. بسیاری از انتی ژن ها به MALT مهم هستند پوشیده می شوند. بسیاری از این بیماری زاهای روده، مثل ویروس پولیو، اشریشیا کولی انتروپاتوژن، اشریشیا کولی، ویریو کلرا، سالمونلا تیفی و شیگلا فلکستری، از سلول های M برای ورود به میزبان از طریق مجرای گوارش استفاده می کنند.

عفونتهای مجرای گوارشی وقتی اتفاق می افتند که دفاع موضعی ضعیف شود یا ارگانیسم راهکارهایی برای غلبه بر راههای دفاعی ایجاد کند. دفاع میزبان با کم شدن اسیدیته معده، آنتی بیوتیکهایی که فلور نرمال باکتریایی را تغییر می دهند (مثل کولیت سودوممبرانو در اثر C. دیفیسیل) یا هنگامی که توفقی در پریستالتیس رخ می دهد و انسداد مکانیکی وجود دارد، کاهش می یابد. ویروسهایی که می توانند از طریق لوله گوارش (مثل هیاتیت A و روتاویروس) وارد بدن شوند پوشش ندارند، چون ویروسهای پوشش دار به وسیله صفرا و آنزیمهای گوارشی غیرفعال می شوند.

باکتری های انتروپاتو ژنیک از چند راه بیماری گوارشی ایجاد مي كنند.

- تولید سم در غذا، S.aureus و باسیلوس سرئوس می تواند غذا را آلوده کرده، در آن رشد کند و انتروتوکسینهای قوی در آن آزاد کند. این انتروتوکسینها هنگامی که خورده می شوند، مسمومیت غذایی بدون تکثیر باکتری در روده ایجاد می کنند.
- چسبندگی، تکثیر موضعی، و تولید سم در میزبان. V.cholerae و E.coli انتروتوکسیژنیک به اپیتلیوم روده متصل می شوند و در لایه مخاطی پوشاننده تکثیر می گردند، سپس اگزوتوکسینهایی آزاد میکنند که باعث میشود سلولهای اپیتلیوم حجم زیادی از مایعات را ترشح کنند. این مسئله اسهال أبكي ايجاد ميكند.
- تهاجم. Campylobacter و Campylobacter به طور منطقهای به مخاط و لامینا پروپریا هجوم برده، به آن أسيب مى زنند و به اين ترتيب باعث زخم، التهاب و تغييرات خونریزی دهنده می شوند. این روند به شکل بالینی دیسانتری دیده می شود. سروتیب تیفی S.enterica از طریق مخاط اسیبدیده، به پلاکهای پیر و گرههای لنفاوی مزانتر و سپس به جریان خون میرسد و به این ترتیب یک عفونت سیستمیک ایجاد می کند.

عفونت قارچی لوله گوارشی عموماً در افراد با ایمنی کاهش یافته دیده می شود. کاندیدا که قسمتی از فلور دستگاه گوارش طبیعی است تمایل زیادی به اپیتلیوم مطبق سنگفرشی دارد و باعث برفک دهانی یا ازوفاژیت غشایی می شود ولی می تواند به معده، دستگاه گوارش تحتانی و بقیه اعضا نیز انتشار یابد.

اکثر تکسلولهای دستگاه گوارش به شکل کیست (که در اسید معده دوام می آورد) منتقل می شوند. کیستها در روده به تروفوزوئیتهای متحرک تبدیل میشوند و از طریق لکتینهای سطحی به قند متصل به اپی تلیوم رودهای متصل می شوند. اتفاقی که در مرحله بعدی میافتد بستگی به نوع تکسلول دارد.

- ه کا G د G د G د G د کا به حاشیهٔ شانهای این تایوم متصل می شود، اما به درون سلولها یا بافتها تهاجم نمی کند. اتصال ارگانیسمها منجر به مسطح شدن ویلی، از دست رفتن حاشیهٔ شانهای، سوء جذب و التهاب مزمن از طریق مکانیسمهای ناشناخته مي شود.
- كريپتوسپوريديوم توسط سلولهاي روده برداشت ميشوند و در أنجا تكثير شده و أسيب موكوسي گسترده، أتروفي ويلوس، و التهاب ايجاد مي كنند.
- E. histolytica سلولهای میزبان را با واسطه سیتولیز

تماسی از طریق پروتئینهای سوراخدار تشکیل دهنده کانال میکشد، که پیامد آن زخم و تهاجم به مخاط کولون است. کرمهای روده ای وقتی تعداد زیادی دارند یا به مناطق نابحا دسترسی پیدا میکنند، ایجاد بیماری میکنند. [برای مثال با انسداد روده یا تهاجم و آسیب به مجاری صفراوی (Ascaris lumbricoides). کرمهای قلابدار به علت مکش خون از ویلیهای رودهای کمخونی کمبود آهن ایجاد می کنند. Diphyllobothrium یا کرم نواری ماهی به علت محروم کردن میزبان از ویتامین B₁₂ باعث کمخونی مىشود.

راههای تنفسی

تعداد زیادی از میکروارگانیسمهای مشتمل بر ویروسها، باکتریها و قارچها روزانه توسط افراد استنشاق میشوند. در بسیاری از موارد میکروبها در غبار یا ذرات افشانهای ٔ تنفسی می شوند. مسافتی که این ذرات تا دستگاه تنفسی سیر می کنند نسبت عکس با اندازه آنها دارد. ذرات بزرگ در پوشش موکوسیلیاری که بینی و دستگاه تنفسی فوقانی را پوشانده است به دام میافتند. میکروارگانیسمهایی که در موکوس ترشح شده توسط سلولهای گابلت به دام افتادهاند به وسیله حرکت مژگانی دوباره به حلق منتقل شده، در أنجا بلعیده و حذف می شوند. ذرات کوچکتر از ۵ میکرومتر بهطور مستقیم به سوی اَلوئولها سیر میکنند و در آن جا توسط ماکروفاژهای آلوئولی و یا نوتروفیلهایی که به واسطه سیتوکینها به ریه فراخوانده شدهاند فاگوسیت می شوند.

میکروارگانیسمهایی که به راههای تفنسی سالم و طبیعی حمله میکنند، مکانیسمهای به خصوصی برای غلبه بر دفاع موکوسیلیاری و یا جلوگیری از تخریب ماکروفاژهای آلوئولی به دست آوردهاند. بعضی از ویروسهای موفق تنفسی با اتصال و ورود به سلولهای اپیتلیالی در راههای تنفسی تحتانی و حلق از این (انواع) دفاع اجتناب می کنند. برای مثال، ویروس أنفلوانزا دارای پروتئین هماگلوتینین است که از سطح ویروس بیرون می زند و به سیالیک اسید روی سطح سلولهای اپی تلیال متصل می شود. این اتصال باعث می شود که سلول میزبان ویروس را ببلعد. این مسئله باعث ورود ویروس و تکثیر آن در سلول میزبان مي شود.

بعضی از پاتوژنهای خاص باکتریایی مثل هموفیلوس آنفلوانزا، مایکوپلاسما پنومونیه و بوردتلا پرتوزیس توکسینهایی آزاد میکنند که فعالیت مژگانی را مختل میکند. بعضی از

باکتریها توانایی غلبه بر دفاع ریه سالم را ندارند و فقط در میزبانهای تضعیف شده می توانند بیماری تنفسی ایجاد کنند. S.aureus و S.pneumoniae می توانند بدنبال آنفلوانزا پنومونی ایجاد کنند، چرا که عفونت ویروسی باعث از بین رفتن اپی تلیوم محافظت کننده مژک دار می شود. آسیب مزمن به مکانیسمهای دفاع موکوسیلیاری در سیگاریها و بیماران فیبروز کیستیک و آسیب حاد در بیماران با لوله گذاری و آنهایی که اسید معده را آسیب کردهاند، رخ می دهد.

بعضی از پاتوژنهای تنفسی از فاگوستوز و یا تخریب بعد از فاگوستوز اجتناب میکنند. برای مثال، M.tuberculosis به این علت وجود خود در آلوئول را حفظ میکند که از کشته شدن درون فاگولیزوزومهای ماکروفاژها می گریزد. قارچهای فرصت طلب هنگامی که ایمنی سلولی کاهش یافته و یا وقتی که تعداد لکوسیتها کم شده است ریهها را آلوده میکنند (مثل P.jiroveci یا Aspergillus spp بعد از شیمی درمانی).

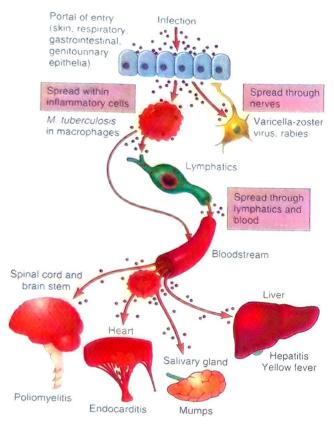
مجاری ادراری تناسلی

مجاری ادراری تناسلی تقریباً همیشه از خارج و از طریق یورترا مورد هجوم قرار میگیرد. شستشوی منظم مجاری ادراری توسط ادرار به عنوان یک دفاع علیه میکروارگانیسمهای مهاجم عمل میکند. ادرار در مثانه به طور طبیعی استریل است و پاتوژنهای موفق (مثل N.gonorrhoea و E.coli) به اپیتلیوم ادراری متصل میشوند. آناتومی نقش مهمی در عفونت دارد. زنان، به این علت که فاصله بین مثانه و پوست (طول یـورترا) در آنها مهای (در مقایسه با مردان که ۲۰cm) است، بیشتر از ۱۰ برابر عفونت مجرای ادراری پیدا میکنند. انسداد جریان ادراری یا ریفلاکس میتواند دفاع طبیعی را کاهش و استعداد ابتلا به عفونتهای مجاری ادراری را افـزایش دهـد. عفونتهای مـجاری ادراری داروش رتروگراد از مثانه به کـلیه گسـترش مـیابند و بیلونفریت حاد و مزمن ایجاد میکنند.

واژن از بلوغ تا یائسگی با pH پایین ایجاد شده به علت کاتابولیسم گلیکوژن در اپیتلیوم نرمال توسط لاکتوباسیلها محافظت می شود. آنتی بیوتیکها می تواند لاکتوباسیلها را کشته و منجر به تکثیر بیش از حد مخمرها و در نتیجه کاندیدیاز واژینال گردند.

گسترش و انتشار میکروبها در بدن

بعضی میکروارگانیسمها به صورت منطقهای در محل عفونت اولیه تکثیر میشوند، در حالی که بعضی دیگر به سد اپی تلیومی نفوذ میکنند و به وسیله لنفاتیکها، خون یا اعصاب به محلهای دوردست گسترش مییابند (شکل 8-9). بر عکس عفونتهای



شمکل ۹-۹ روشهای ورود و انتشار میکروبها. میکروبها برای ورود به بدن به سدهای اپی تلیومی یا مخاطی نفوذ میکنند. عفونتها ممکن است محدود به محل ورود باقی بمانند یا به دیگر قسمتهای بدن انتشار پیداکنند. شایع ترین میکروبها (مثالهای انتخابی نشان داده شدهاند) از راه لنفی یا خونی انتشار پیدا میکنند (آزادانه یا از طریق سلولهای التهابی). در هر صورت ویروسهای به خصوص یا سموم باکتریایی می توانند از راه اعصاب سیر کنند.

منتشر شونده پاتوژنهایی که عفونت سطحی ایجاد میکنند به لومن احشاء توخالی محدود میمانند (مثل ویبریو کلر۱) یا به صورت اختصاصی درون یا روی سلولهای اپیتلیال تکثیر میشوند یا به انها میچسبند (مثل پاپیلوماویروس و درماتوفیتها).

میکروبها می توانند با راههای متفاوتی در بدن پخش شوند.

تجزیه و تهاجم. بعضی از باکتریهای خارج سلولی، قارچها و کرمها آنزیمهای لیتیک آزاد میکنند که بافت را تخریب میکنند و باعث تهاجم مستقیم می شود. برای مثال S.aureus هیالورونیداز ترشح میکند که ماتریکس خارج سلولی بین سلولهای میزبان را کاهش میدهد. میکروبهای مهاجم در ابتدا سطوح بافتی با کمترین مقاومت را دنبال میکنند و به لنفاتیکهای منطقهای تخلیه

میشوند. S.aureus میتواند از یک آبسه منطقهای به عقدههای لنفاوی تخلیه کننده آن سیر کند. گاهی این مسئله میتواند منجر به باکتریمی و گسترش به ارگانهای عمقی (قلب، استخوان) شود.

- از طریق خون و لنف. میکروارگانیسمها می توانند هم به صورت آزاد در مایع خارج سلولی و یا درون سلولهای میزبان در خون یا لنف پخش شوند. بعضی ویروسها (مثل پولیوویروس، HBV)، اکثر باکتریها و قارچها، بعضی تکسلولها (مثل تریپانوزوم آفریقایی) و همه کرمها در خون به صورت آزاد در پلاسما جابجا می شوند. گلبولهای سفید می توانند هرپس ویروسها، HIV، مایکوباکتریومها، لیشمانیا و توکسوپلاسما را حمل کنند. انگلهای پلاسمودیوم و بابزیا توسط گلبولهای قرمز حمل می شوند.
- سلولی به سلول. اکثر ویروسها به صورت منطقهای از سلولی به سلول دیگر توسط رونویسی و آزاد شدن ویریونهای عفونی گسترش مییابند ولی بعضی دیگر میتوانند از سلولی به سلول دیگر با ایجاد اتصال سلولهای میزبان یا با انتقال از طریق اعصاب (مثل ویروس هاری یا ویروس واریسلا زوستر)، پراکنده شوند.

عواقب انتشار پاتوژنها از طریق خون بسته به ویرولانس ارگانیسم، اهمیت عفونت، طرح انتشار، و عوامل مربوط به میزبان وضعیت ایمنی متفاوت است. تهاجم تکگیر گردش خون به علت میکروبهای غیرویرولانت یا با ویرولانس کم (مثلاً در حین مسواک زدن دندانها) شایع است ولی به سرعت توسط دفاع میزبان طبیعی کنترل می شود. در عوض ویرمی منتشر، باکتریمی، فونگمی یا پارازیتمی توسط پاتوژنهای ویرولان یک خطر جدی است و به صورت تب، فشارخون پایین و دیگر علامتها و نشانههای سیستمیک متعدد سپسیس ظاهر می شود. تهاجم حجیم جریان خون با باکتریها به سرعت می می تواند حتی در افرادی که سابقاً سالم بودند، باعث سپسیس می تواند حتی در افرادی که سابقاً سالم بودند، باعث سپسیس کشنده شود.

تظاهر عمده بیماریهای عفونی می تواند در مناطقی دور از محل ورود میکروب ایجاد شود. برای مثال ویروسهای سرخک و واریسلا زوستر از طریق راه هوایی وارد می شوند ولی باعث ایجاد راش در پوست می شوند. پولیوویروس از روده کوچک وارد می شود ولی نورونهای حرکتی را کشته و باعث فلج می گردد. انگلهای شیستو زوما مانسونی به پوست نفوذ می کنند، ولی سرانجام در عروق خونی سیستم پورت و مزانتر لوکالیزه می شوند و به کبد و روده آسیب می زنند. شیستو زوما هماتوییوم در مثانه لوکالیزه می شود و سیستیت ایجاد می کند. ویروس هاری از محل

گزش حیوان هار توسط انتقال رتروگراد در نورونهای حسی به مغز مهاجرت کرده و در آن جا انسفالیت ایجاد میکند و در نهایت باعث مرگ میشود.

سرايت ميكروبها

سرایت، به سرسختی میکروبها بستگی دارد. بعضی میکروبها می توانند برای مدتهای طولانی در گردوغبار، غذا یا آب زنده بمانند. اسپورهای باکتریایی، کیستهای تکسلولی و تخمهای با پوشش محکم کرمها می توانند در محیطهای خنک و خشک زنده بمانند. میکروارگانیسمهای کمتر سرسخت باید به سرعت از فردی به فرد دیگر و معمولاً با تماس مستقیم منتقل شوند.

برای سرایت بیماری، طریقه خروج یک میکروارگانیسم از بدن میزبان به اندازه راه ورود به آن اهمیت دارد. هر مایع یا بافتی که بهطور طبیعی ترشح یا دفع میشود و یا پوستهریزی میکند توسط میکروارگانیسم برای ترک میزبان و سرایت به قربانان جدید استفاده میشود.

- پوست. فلور پوست مثل S.aureus و پاتوژنهایی مثل قارچهای درماتوفیت در پوستهریزی کم پوست ریزش پیدا میکنند. بعضی از پاتوژنهای منتقله از راه جنسی (مانند HSV و تربونما پالیدوم مولد سیفیلیس) از ضایعات پوستی دستگاه تناسلی انتقال پیدا میکنند.
- ترشحات دهانی ویروسهایی که در غدد بزاقی تکثیر میشوند، در بزاق منتشر میشوند مثل ویروس اوریون، سیتومگالوویروس و ویروس هاری.
- ترشحات تنفسی ویروسها و باکتریهایی که جزئی از فلور طبیعی دستگاه تنفسی هستند یا باعث عفونتهای دستگاه تنفسی میشوند در حین صحبت کردن، سرفه، و عطسه در ترشحات دستگاه تنفسی ریخته میشوند. بیشتر بیماریزاهای دستگاه تنفسی مثل ویروس آنفلوانزا در قطرات بزرگ تنفسی انتشار مییابند که بیشتر از ۳ فوت قطرات بزرگ تنفسی انتشار مییابند که بیشتر از ۳ فوت جابه جا نصمی شوند. ارگانیسمهای معدودی مثل جابه ویروس واریسلازوستر توسط مسیر انتقالی به وسیله هوا در قطرات کوچک تنفسی و ذرات غبار (که میتوانند فواصل درازی را بپیمایند)، انتشار پیدا میکنند.
- مدفوع. ارگانیسمهایی که در مدفوع ریزش پیدا میکنند شامل پاتوژنهای زیادی مثل شیگلا، ریاردیا لامبلیا و روتاویروسها هستند که در مجرا یا اپیتلیوم روده تکثیر

²⁻ desquamation

⁴⁻ airborne route

^{1 -} Babesia3 - droplets

میشوند. پاتوژنهایی که در کبد (ویروس هپاتیت ۸) و یا کیسه صفرا (سلامونلاتیفی) هستند، از طریق صفرا به روده وارد میشوند و در مدفوع ریزش پیدا میکنند.

- خون. پاتوژنهایی که توسط خون از بدن خارج می شوند، به وسیله ناقلین بی مهره، اقدامات پزشکی (انتقال خون، دوباره استفاده کردن وسایل) یا سهیم شدن سوزن در استفاده داخل وریدی مواد مخدر منتقل می شوند، انگلهای خونی شامل گونههای پلاسمودیوم و آربوویروسها توسط نیش حشرات پخش می شوند.
- ادرار. ادرار، راه معمول خروج تعداد اندکی از ارگانیسمها از بدن انسان است مثال این مورد شیستوزوما هماتوییوم است که در وریدهای مثانه زندگی میکند و تخمهایش در ادرار آزاد میشوند.
- مجرای تناسلی. عفونتهای منتقله از راه جنسی (STIs) از راه یورترا، واژن، سرویکس، رکتوم، و حلق دهانی آلوده میکنند و منتقل میشوند. ارگانیسمهایی که STI ایجاد میکنند، برای انتشار فرد به فرد به تماس مستقیم وابستهاند، چرا که این پاتوژنها در محیط دوام نمیآورند. سرایت انواع STI اصولاً به وسیله افراد بیعلامت که از آلودگی خود بیخبر هستند اتفاق میافتد. عفونت با یک STI خطر دیگر انواع STI را، عموماً به این علت که عوامل خطر برای همه انواع STI یکسانند، بالا میبرد. در فصلهای ۸۱ و ۱۹۹ راجع به STI یکسانند، بالا میبرد. در فصلهای ۸۱ و ۱۹۹ راجع به STI یکسانند، بالا میبرد. در
- انتقال عمودي. انتقال عمودي از مادر به جنین یا نوزاد تازه متولد شده برای بعضی از پاتوژنها راه شایعی برای انتقال است و از چند راه آناتومیک اصلی اتفاق میافتد. انتقال حفتی _ حنینی محتمل ترین راه زمانی است که مادر عفونت اولیه با یک یاتوژن را در حین بارداری دارد. بعضی از عفونتهای حاصله با تکامل جنینی تداخل ایجاد میکنند، و درجه و نوع اسیب، به سن جنین در زمان عفونت بستگی دارد. به عنوان مثال، عفونت سرخجه در سه ماههٔ سوم اثر کمی دارد. عفونت ویروس زیکا در طول بارداری موجب میکروسفالی مادرزادی و سایر عوارض CNS می شود. اطلاعات ما راجع به زمان بندي عفونت نسبت به سه ماههٔ بارداری هنوز کامل نیست. سرایت در طول زایمان در اثر تماس با عوامل عفونی در حال عبور از کانال تولدروی می دهد. مثالهای این مورد عبارتند از عفونت ملتحمه ناشی از گنوکوک و کلامیدیا. ویروسهای CMV، CMV و HBV می توانند بعد از تولد از طریق شیر مادر منتقل شوند.

میکروبها همچنین میتوانند از حیوان به انسان (که منجر

به عفونت زونوتیک میشود)، چه از راه تماس مستقیم و خوردن محصولات حیوانی و چه به صورت غیرمستقیم از طریق ناقلین بیمهره، منتقل شوند.

خلاصه

سيرايث ميكروبها

- سرایت عفونتها می تواند توسط تماس (مستقیم و غیرمستقیم)، قطرات تنفسی، راه مدفوعی ـ دهانی، سرایت جنسی، سرایت عمومی از مادر به جنین یا نوزاد یا ناقلین حشره / بند یا اتفاق بیفتد.
- یک پاتوژن اگر عوامل ویرولانتی ارائه دهد که بر دفاع طبیعی میزبان غلبه کنند و یا دفاع میزبان کاهش یافته باشد می تواند عفونت ایجاد کند.
 - دفاع میزبان علیه عفونت مشتمل است بر:
- پوست: سد کراتینه محکم، pH پایین، اسیدهای جرب
- دستگاه تنفسی: ما کروفاژهای آلوئولی و پاکسازی موکوسیلیاری بوسیله اپیتلیوم برونشی، IgA
- دستگاه گوارشی: pH اسیدی معده، موکوس چسبنده، آنزیمهای لوزالمعدهای و صفرا، دفنسینها، IgA و فلور طبیعی.
- مجاری ادراری ـ تناسلی: جریان مکرر ادرار و محیط اسیدی ایجاد شده توسط فلور همسفره در واژن.

چگونه میکروارگانیسمها بیماری ایجاد میکنند

عوامل عفونی به وسیله یکی از این سه مکانیسم عفونت ایجاد میکنند و به بافتها آسیب میرسانند:

- آنها می توانند به سلولهای میزبان وارد و یا با آن تماس پیدا کنند و به طور مستقیم باعث مرگ سلول آلوده شوند.
- آنها می توانند سمومی آزاد کنند که سلولها را در فاصلهای می کشد، آنزیمهایی ترشح کنند که اجزا بافت را کاهش می دهد یا به سلولهای خونی آسیب بزنند و نکروز ایسکمیک ایجاد کنند.
- انها می توانند پاسخ ایمنی میزبان را برانگیزند که اگرچه

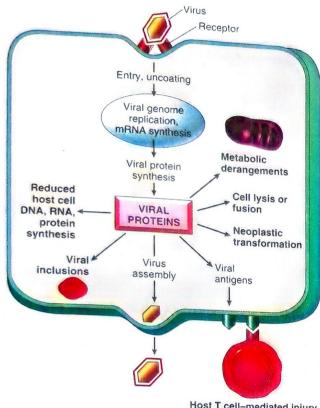
معطوف به (عامل) مهاجم است، باعث ایجاد آسیب بافتی اضافه نیز می شود. بنابراین، پاسخهای ایمنی میزبان مى توانند يک موهبت ناخالص باشند. آنها براي غلبه بر عفونت الزامي هستند ولي ضمناً مي توانند به طور مستقيم با أسيب بافتي مرتبط باشند.

مواردی که بعداً شرح داده می شوند بعضی از مکانیسمهایی هستند که ویروس ها و باکتری ها توسط آنها به بافتهای میزبان أسيب مي زنند.

مكانيسم آسيب ويروسى

ويروسها مى توانند بهطور مستقيم با ورود به سلولهاى ميزبان و تكثير با هزينه سلول، ايجاد آسيب كنند. تظاهرات عفونت ويروسى بهطور عمده با تمايل ويروس به بافتهاى بخصوص و انواع سلولي مشخص مي شود.

- حضور گیرنده های ویروسی بر روی سلول های میزبان. ويروسها پروتئينهاي سطح سلولي خاصي را ارائه می دهند که به پروتئین های ویژه سلول میزبان متصل می شوند. بسیاری ویروسها از گیرندههای طبیعی سلولی میزبان برای ورود به سلول ها استفاده می کنند. برای مثال، گلیکوپروتئین HIV gp120 به CD4 روی سلولهای T و گیرنده کموکاین ٔ CXCR4 (عمدتاً بر روی سلولهای T) و CCR5 (عمدتاً روى ماكروفاژها) متصل مي شود (فصل ۴). در بعضی موارد، پروتئاز میزبان برای قادر ساختن ویروس به اتصال به سلول های میزبان مورد نیاز است. برای مثال، یک پروتئاز میزبان هماگلوتینین ویروس آنفلوانزا را میشکند و فعال مي كند.
- اختصاصیت عوامل رونویسی. توانایی ویروسها در تکثیر درون بعضی از سلولها و نه همه سلولها، بستگی به حضور عوامل رونویسی ویژه نوع سلول (که افزاینده ۲ ویروسی و عناصر راهانداز را شناسایی میکنند) دارد. برای مثال، ویروس JC، که لوکوانسفالوپاتی (فصل ۲۳) ایجاد می کند به طور اختصاصی در الیگودندروگلیا CNS تکثیر می شود، چرا که راهانداز و افزاینده توالی های DNA که بیان ژن ویروسی را تنظیم می کنند در سلولهای گلیال فعال هستند ولی در نورونها یا سلولهای اندوتلیال فعال نمي باشند.
- شرايط فيزيكي بافتها. محيط ميزبان و دما با تمايل بافتي ارتباط دارند. برای مثال انتروویروسها تا حدودی در روده باریک تکثیر میشوند چرا که میتوانند علیه غیرفعال شدن توسط اسدها، صفرا و أنزيمهاي هاضمه مقاومت كنند.



MAL

Host T cell-mediated injury

مكانيسم هاى ايجاد آسيب به سلول توسط ويروسها. شکل ۷-۹

رینوویروسها فقط سلولهای دستگاه تنفسی فوقانی را آلوده می کنند چون به طور بهینه در دمای پایین مشخصه این مکانها تکثیر میشوند.

هنگامی که ویروسها داخل سلولهای میزبان هستند، مى توانند به وسيله تعدادى از مكانيسمها به سلولها أسيب برسانند یا آنها را از بین ببرند (شکل ۷-۹):

• آثار سیتوپاتیک مستقیم. ویروسها می توانند با جلوگیری از ساخت ماکرومولکولهای حیاتی سلول میزبان، ساخت آنزیمهای نابودکننده و پروتئینهای سمی، یا با القای أپوپتوز أنها را نابود كنند. مثلاً پوليوويروس ساخت پروتئینهای میزبان را با غیرفعال سازی پروتئینهای متصل به Cap که برای ترجمه RNAهای پیامبر (mRNAs) میزبان ضروری است مختل میکند، ولی بر ترجمه mRNAهای پولیوویروسی بی تأثیر می ماند. HSV پروتئینهایی که از ساخت DNA و mRNA سلولی

²⁻ enhancer

¹⁻ chemokine

³⁻ cytopathic

پاسخ ایمنی ضد و بروسی. پروتئین های ویروسی روی سطح سلولهای میزبان می توانند توسط سیستم ایمنی شناسایی شوند، و ممکن است لنفوسیتها به سلولهای عفونی شده با ویروس حمله کنند. لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک (CTLs) برای دفاع علیه عفونتهای ویروسی حائز اهمیتند ولی می توانند مسئول آسیب بافتی نیز باشند. نارسایی حاد کبدی در حین عفونت هپاتیت B میتواند با تخریب با واسطه CTL هپاتوسیتهای آلوده سرعت بگیرد (یک پاسخ طبیعی برای پاکسازی عفونت).

ترانسفورماسیون سلولهای آلوده. ویروسهای متفاوت انکوژن (مانند HPV و EBV) می توانند رشد سلولی و بقا را با انواعی از مکانیسمها [مثل بیان انکوژنهای کدکننده ویروس، استراتژیهای ضد اَپوپتوزی و موتاژنز الحاقی (که الحاق DNA ویروسی در ژنوم میزبان بیان ژنهای محاور میزبان را تغییر میدهد)] تحریک کنند. مکانیسمهای ترانسفورماسیونهای ویروسی متعددند و در فصل ۶ بحث مى شوند.

مكانيسمهاى آسيب باكتريال

ويرولانس باكتريايي

آسب باکتریایی به بافتهای میزبان بستگی به توانایی باکتری در اتصال به سلولهای میزبان، تهاجم به سلولها و بافتها یا آزادسازی تـوکسینها دارد. بـاکتریهای بیماریزا ژنهای ویرولانسی که پروتئینهای اعطاکننده این خصوصیات را کد می کند، دارند. ژنهای ویرولانس بهطور شایع به صورت خوشههایی گروهبندی شده با هم، به نام جزایر پاتو ژنیسیته یافت می شوند. تعداد کمی از ژنهای ویرولانس می توانند تعیین کنند که یک باکتری خطرناک است. سویههای سالمونلا که انسانها را آلوده می کنند، آنقدر به هم نزدیک هستند که در یک گونه جای می گیرند ولی تعداد کمی از ژنهای ویرولانس مشخص می کنند که یک نوع از سالمونلا تب تیفوئیدی تهدیدکننده حیات و یا گاستروانتریت خودمحدودشونده ایجاد کند.

پلاسمیدها (DNAهای حلقوی کوچک هستند که به

صورت مجزا همانندسازی میکنند)، و باکتریوفاژها (ویروسها) عناصر ژنتیکی هستند که بین باکتریها پخش میشوند و مىتوانند عوامل ويرولانس مثل توكسينها يـا أنـزيمهايى كـه مقاومت أنتى بيوتيكى ايجاد مىكنند را كد كنند. باكتريوفاژها يا پــلاسمیدها مـی توانـند بـاکـتریهای غـیربیماریزا را بـه انـواع ويرولانت تبديل كنند. تبادل اين عناصر بين باكترىها، به دریافتکننده مزیت بقا و / یا ظرفیت ایجاد بیماری می بخشد. پلاسمیدها یا ترانسپورونهای کدکننده مقاومت آنتیبیوتیکی می توانند یک باکتری حساس به آنتی بیوتیک را به یک نوع مقاوم تبدیل کرده و درمان موثر را مشکل سازند.

جمعیتهای باکتریها می توانند به طریقی که ویرولانس أنها تغيير يابد همراه با يكديگر عمل كنند.

- احساس حد نصاب ً. بسیاری از گونه های باکتریایی، بیان ژن در جمعیتهای بزرگ را بهطور هماهنگ بوسیله احساس حد نصاب تنظیم میکنند. این نام به این معنی است که ژنهای به خصوصی، مثل ژنهای ویرولانس، وقتی بیان میشوند که باکتری به تغلیظ بالا برسد، که به نوبه خود به باکتری ها اجازه می دهد در مکانهای مجزا مثل یک آبسه یا پنومونی مستحکم برای غلبه بر دفاع میزبان رشد کنند. S.aureus به طور هماهنگ، عوامل ویرولانس را با ترشح پپتیدهای خود القایی تنظیم می کند. در حالیکه رشد باکتری ها باعث افزایش غلظت می شود، سطح پپتید خودالقایی نیز افزایش می یابد و تولید اگزوتوکسین را تحریک می کند.
- يوفيلم. تجمعات باكترىها مى توانند بيوفيلم تشكيل دهند كه در آن ارگانیسمها در یک لایه غلیظ پلیساکاریدهای خارج __ سلولی زندگی میکنند. بیوفیلم به بافتهای میزبان یا وسایلی مثل کاتترهای داخل عروقی و مفاصل مصنوعی اتصال پیدا مى كند. بيوفيلمها باكترىها را از دسترس مكانيسمهاى مؤثر ایمنی دور نگاه میدارند و مقاومت آنها را به داروهای ضدمیکروبی افزایش میدهند. بهنظر میرسد تشکیل بیوفیم در پایداری و عود عفونتهایی مثل اندوکاردیت باکتریایی، عفونتهای مفاصل مصنوعی و عفونتهای تنفسی در افراد با فيبروز كيستيك حائز اهميت است.

اتهال باکتریایی به سلولهای میزبان

مولکولهای سطحی باکتریایی که به سلولهای میزبان یا ماده زمینهای خارج سلولی متصل می شوند، ۱دهزین ^۵ نام دارند.

1 - proapoptotic

²⁻ caspases

⁴⁻ quorum sensing 3- pathogenicity islands

⁵⁻ adhesin

ساختارهای سطحی متنوعی در اتصال باکتریهای متعدد دخیل هستند (شکل ۲-۹ را ببینید). استریتوکوک پیوژن دارای پروتئین F و تیکوئیک اسید ایرون زده از دیواره سلولی است که به فیبرونکتین روی سطح سلولهای میزبان و ماده زمینهای خارج سلولی متصل است که به فیبرونکتین روی سطح سلولهای میزبان و ماده زمینهای خارج سلولی متصل میشوند. باکتریهای دیگر پروتئینهای فیلامانی به نام پیلی بر روی سطح خود دارند. ساقه پیلی از نظر ساختاری ثابت است، در صورتی که اسید اَمینههای نوک پیلی متفاوتند و اختصاصیت اتصال باکتری را تعیین میکنند. سوشهای E.coli که عفونتهای مجرای ادراری ایجاد میکنند بهطور خاص پیلی P ویژهای که به بخش Gal (α1-4) Gal بیان شده روی سلولهای اپیتلیوم ادراری متصل می شود را بیان می کنند. پیلی روی باکتری N.gonorrhoeae واسطه اتصال باکتری به سلولهای میزبان و نیز هدف پاسخ آنتی بادی میزبان است. دیگرگونگیهای نوع ییلی بیان شده مکانیسم مهمی است که N.gonorrhoeae به کمک آن از یاسخ ایمنی میگریزد.

توكسين هاى باكتريايي

هر ماده باکتریایی که با بیماری مرتبط است می تواند یک توکسین به حساب بیاید. توکسینها به اندوتوکسینها (که اجزاء سلولی باکتری هستند) و اگزوتوکسینها (که پروتئینهای ترشح شده توسط باکتری هستند) تقسیم می شوند.

اندوتوکسین باکتریایی یک لیپویلی ساکارید (LPS) است که جزئی از غشاء خارجی باکتری گرم منفی میباشد (شکل ۲-۹ را ببینید) LPS از یک قطعه نگهدارنده (از جنس) اسید چرب زنجیره بلند به نام لیپید A که به یک هسته (از جنس) زنجیره قندی اتصال دارد تشکیل شده است، که هر دو این قسمتها در باکتریهای گرم منفی مشابه هستند. یک زنجیره متغیر کربوهیدراتی (اَنتیژن O) به قند مرکزی متصل است که برای تشخیص سروتیپ سویههای باکتریها استفاده می شود. لیبید A به CD 14 روی سطوح گلبولهای سفید میزبان متصل می شود و سپس این مجموعه خود به گیرنده شبه TLR4) (ریک گیرنده تشخیص دهنده الگو در سیستم ایمنی ذاتی که پیامهای گسترشدهنده فعال سازی سلولی و پاسخهای التهابی را منتقل می کند) اتصال بیدا می کند. یاسخها به LPS می توانند هم سودبخش و هم زیان آور باشند. پاسخ زمانی سودبخش است که LPS، ایمنی محافظت کننده را از راههای مختلف (مثل القاء سیتوکینها و کمواترکتانتهای (کموکاینها) مهم سیستم ایمنی و افزایش بیان مولکولهای همتحریکی که فعال شدن لنفوسیتهای T را افزایش میدهند) فعال کند. در هر حال،

مقادیر زیاد LPS به خصوص از راه القاء سطوح بیش از حد سیتوکینهایی مثل TNF (فصل ۴) نقش مهمی در شوک سیتوکینهای منتشر داخل عروقی (DIC) و سندرم دیسترس تنفسی حاد بازی میکند.

اگزوتوکسین ها پروتئینهای ارتشاحی هستند که آسیب سلولی و بیماری ایجاد میکنند. آنها میتوانند براساس مکانیسم و محل عملشان به دستههای کوچکتر تقسیم شوند.

- میالورونیدازها، کوآگولازها و فیبرینولیزینها) ترشح میکنند هیالورونیدازها، کوآگولازها و فیبرینولیزینها) ترشح میکنند که در شرایط آزمایشگاهی بر روی سوبسترای مخصوص خود عمل میکنند، ولی نقش آنها در بیماری تنها در موارد کمی شناخته شده است. برای مثال توکسینهای پوستهریزیدهنده که پروتئازهای تولیدی S.aureus هستند، پروتئینهایی که کراتینوسیتها را به یکدیگر متصل نگه پروتئینهایی که کراتینوسیتها را به یکدیگر متصل نگه میدارند را شکاف میدهند و باعث میشوند که اپیدرم از پوست عمقی تر جدا شود.
- و توکسینهای A-A توکسینهایی که پیغام رسانی د اخل سلولی یا مسیرهای تنظیمی را تغییر می دهند. اکثر این توکسینها از یک جزء فعال (A) با فعالیت آنزیمی و یک جزء (B) که به گیرندههای سطح سلول متصل می شود و پروتئین A را به داخل سیتوپلاسم سلول منتقل می کند، تشکیل شدهاند. اثر این توکسینها به اختصاصی بودن اتصال دامنه B و مسیر سلولی که تحت تأثیر دامنه A قرار می گیرد بستگی دارد. توکسینهای A-B توسط بسیاری از باکتریها مثل B Eacillus توکسینهای A-B توسط بسیاری از باکتریها مثل A-B تولید می شود. مکانیسم عمل توکسین A-B آنتراکس به خوبی شناخته شده است (شکل A-A). توکسین آنتراکس دو خوبی شناخته شده است (شکل A-B). توکسین آنتراکس دو جزء A متغیر، به نامهای عامل ادم A (A) و عامل کشنده جزء A متغیر، به نامهای عامل ادم A (A) و عامل کشنده متفاوتی را میانجی گری می کنند.
- سوپرآنتی ژنها تعداد زیادی از لنفوسیتهای T را با اتصال به بخشهای محفوظ گیرنده سلول T تحریک میکنند که باعث تکثیر بسیار زیاد لنفوسیتهای T و آزاد شدن سیتوکین میشود. سطوح بالای سیتوکینها باعث نشت مویرگی و در پی آمد آن سندرم پاسخ التهابی سیستمیک میشود (فصل پی آمد آن سندرم پاسخ التهابی سیستمیک میشود (فصل ۴). سوپرآنتی ژنها ایجاد شده توسط S.aureus و کیسیک (TSS) میشوند.

1- teichoic acid

²⁻ costimulatory

⁴⁻ domain

³⁻ in vitro 4- dom

⁵⁻ edema factor

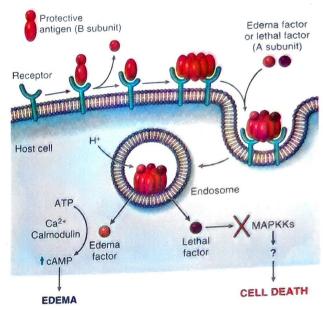
⁶⁻ lethal factor

نتايج آسيبرسان پاسخ ايمنى ميزبان

همان طور که پیشتر ذکر شد پاسخ ایمنی میزبان به میکروبها گاهی می تواند ا<mark>سیب</mark> بافتی ایجاد کند.

می می بواند اسیب بادی این از انواع مکانیسمهای آسیب در ذیل آمده است:

- سال سی از انواع سال سی از انواع سال سی التهاب گرانولوماتوز. عفونت با M. توبرکلوزیس در اثر پاسخ افزایش حساسیت تأخیری و تشکیل گرانولومها به وجود می آید، که باسیلها را محدود کرده و از انتشار آنها جلوگیری می کند، اما همچنین موجب آسیب بافتی (نکروز پنیری) و فیبروز می شود.
- التهاب با واسطهٔ سلول T. آسیب ناشی از عفونت HBV و التهاب با واسطهٔ سلول T. آسیب ناشی از عفونت HBV و HCV هپاتوسیت عمدتاً در اثر پاسخ ایمنی یه سلولهای کبدی مبتلا (و نه اثرات تخریب سلولی ویروس) ایجاد می شود.
- التهاب ایمنی ذاتی. گیرندههای شناخت طرح به طرحهای مولکولی مرتبط با عامل بیماریزا (PAMPS) و طرحهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPS) آزاد شده از سلولهای آسیب دیدهٔ میزبان، متصل شده و سیستم ایمنی را فعال میکنند و منجر به التهاب می شوند (فصل ۵).
- ایمنی هومرال. بعد از عفونت با ۵. پیورتنز ممکن است گلومرولونفریت بعد از استرپتوکوکی رخ دهد. این بیماری در اثر آنتیبادیهای اتصالی به آنتی ژنهای استرپتوکوکی و تشکیل کمپکسهای ایمنی ایجاد می شود. این کمپکلسها در گلومرولهای کلیه رسوب کرده و منجر به نفریت می شوند.
- بیماری التهابی مزمن. یکی از وقایع زودرس مهم در ایجاد بیماری التهابی روده (فصل ۱۵)، ضعف سد اپی تلیومی روده میاشد که ورود میکروبهای بیماریزا و همسفره و تعامل آنها را با سلولهای ایمنی موضعی را امکان پذیر ساخته و منجر به التهاب می شود. چرخهٔ التهاب و اسیب اپی تلیومی، بخش مهمی از بیماری است که در آن میکروبها نقش محوریای را ایفا میکنند.
- سرطان. ویروسهایی مانند HBV و HCV و باکتریهای مانند H. پیلوری که به عنوان حامل یا فعال کنندهٔ انکوژنها شناخته شدهاند، با سرطان در ارتباطند. فرض بر این است که این میکروبها منجر به التهاب مزمن و به دنبال آن بازسازی بافتی میشوند که زمینهٔ مناسبی برای ایجاد سرطان ایجاد میکند (فصل ۶).



شیکل ۸-۸ مکانیسمهای عملکرد اگزوتوکسین سیاه زخم. جزء اکه آنتی ژن محافظتی آنیز نامیده می شود به یک پروتئین سطحی متصل می شود، توسط پروتئاز میزبان شکافته شده و یک هیپتامر تشکیل می دهد. سه زیر جزء A عامل ایجادکننده ادم (EF) یا عامل کشنده (LF) به هیپتامر B متصل شده، وارد سلول می شوند و در داخل سیتوپلاسم رها می گردند. EF به کلسیم و کالمدولین وصل شده و یک آدنیلات سیکلاز افزایش دهنده A به کلسیم و کالمدولین وصل شده و یک آدنیلات سیکلاز افزایش دهنده A به کلسیم و کالمدولین وسل شده و یک آدنیلات سیکلاز و باعث ترشح آب و افزایش دهنده AAMP تشکیل می دهند. این ترکیب باعث ترشح آب و و باعث مرگ سلولی می شود. (CAMP) آدنوزین مونوفسفات حلقوی. توجه کنید که هر زیرگروه B به EF یا LF متصل می شود، اما نه هر دو (همانگونه که برای سهولت نمایش داده شده است).

- نوروتوکسینهایی که توسط Clostridium botulinum و توروتوکسینهایی که توسط Clostridium tetani آزاد شدن نوروترانسمیترها جلوگیری میکنند و باعث فلج میشوند. این توکسینها نورونها را نمیکشند، در عوض دامنههای ۸، پروتئینهای دخیل در ترشحات نوروترانسمیترها در اتصالات سیناپسی را میشکنند. کزاز و بوتولیسم میتوانند به علت نارسایی تنفسی ناشی از فلج عضلات قفسهسینه و دیافراگم، باعث مرگ شوند.
- انتروتوکسینها لوله گوارشی را با راههای متفاوت و آثار متفاوت شامل تهوع و استفراغ (S.aureus)، اسهال حجیم آبکی (V.cholerae) یا مدفوع خونی (C.difficile) تحت تأثیر قرار میدهند.

¹⁻ mitogenactivated protein kinase kinases

شمکل ۹-۹ یک نمای کلی از مکانیسم هایی که توسط پاتوژنهای ویروسی و باکتریایی برای اجتناب از ایمنی ذاتی و اکتسابی بـه کــار میرود.

خارجیاش استفاده میکند. گونههای VSG، کود، VSG، کود، VSG، متعددی برای آنتیژن عمده سطحی خود، کود، دارند و میتوانند بیان این پروتئین سطحی را تغییر دهند. حداقل ۹۰ سروتیپ مختلف S.pneumoniae که هر کدام پلیساکاریدهای کیسولی متفاوتی دارند، شناخته شدهاند.

- تغیر پروتئینهای سطحی. پپتیدهای کاتیونی ضدمیکروب مانند دفنسینها مانند دفنسینها ای کاتلیسیدین و ترومبوسیدینها این ابتدایی مهمی علیه میکروبهای متجاوز ایجاد میکنند. این پپتیدها به غشاء باکتریایی متصل شده، در آن سوراخ ایجاد میکنند و به این ترتیب باکتری را با لیز هیپواسموتیک میکنند و به این ترتیب باکتری را با لیز هیپواسموتیک میکشند. پاتوژنهای باکتریایی (و گونههای (shigella) با ایجاد مولکولهای سطحی جلوگیریکننده از اتصال پپتیدهای ضد میکروبی یا با ایجاد مکانیسههای متفاوت برای غیرفعال یا تنظیم کاهشی بپتیدهای ضد میکروبی از کشته شدن خود جلوگیری میکنند.
- غلبه بر آنتی بادی ها و کمپلمان. یکی از روش های دفاع میزبان، پوشیدن باکتری ها با آنتی بادی ها یا پروتئین C3b

خلاصه

چگونه میکروارگانیسمها ایجاد بیماری میکنند

- بیماریهای ایجاد شده توسط میکروبها برآیند اثر
 متقابل ویرولانس میکروبی و پاسخهای میزبان است.
- عوامل عفونی می توانند به وسیله تعامل مستقیم با سلول، مرگ یا اختلال سلولی ایجاد کنند.
- آسیب می تواند به علت آزاد شدن منطقهای یا سیستمیک محصولات با کتریایی شامل اندو توکسینها (LPS). اگزو توکسینها یا سوپر آنتی ژنها باشد.
- عدم یک پاسخ ایمنی، آسیب ایجاد شده توسط بعضی عفونتها را کاهش میدهد، برعکس، کاهش ایمنی میتواند به توسعه کنترل نشده عوامل فرصت طلب یا میکروارگانیسمهایی که به طور مستقیم آسیب ایجاد میکنند، بیانجامد.
- بیماریهای مزمن ایمونولوژیک و التهابی وسرطان با میکروارگانیسمهای خاصی در ارتباطند.

گریز ایمنی توسط میکروبها

پاسخهای ایمنی هومورال و سلولی، که میزبان را از اکثر عفونتها محافظت میکنند، در فصل ۵ مورد بحث قرار می گیرند؛ بنابراین تعجباًور نیست که میکروارگانیسمها راههای متعددی برای مقاومت و گریز از سیستم ایمنی به دست آوردهاند (شکل ۹-۹). این مکانیسمها که تعیینکنندههای مهم ویرولانس میکروبی و بیماریزایی هستند

• تنوع آنتی ژنی. خنثی کردن آنتی بادی ها، توانایی میکروبها در آلوده کردن سلولها را متوقف می کند و مکانیسمهای مؤثر برای کشتن پاتوژنها را به کار می گیرد. برای فرار از شناسایی، میکروبها از استراتژی های متفاوتی که شامل مکانیسمهای ژنتیکی برای تولید تنوع آنتی ژنی است استفاده می کنند. کیفیت پایین RNA پلیمراز ویروسی (در اللا و بسیاری از ویروسهای تنفسی مثل ویروس آنفلوانزا) و بازآرایی ژنومهای ویروسی (ویروسهای آنفلوانزا) تنوع آنتی ژنی ویروسی را ایجاد می کند (جدول آنسی شاوانزا) تنوع آنتی ژنی ویروسی را ایجاد می کند (جدول آنتی ژنهای سطحی اش را تغییر می دهد، و Borrelia بیماری لایم را ایجاد می کند از آنسیمهای مشابهی برای تغییر پروتئینهای غشاء مکانیسمهای مشابهی برای تغییر پروتئینهای غشاء

^{1 -} defensin

^{1 -} defensin

³⁻ thrombocidin

²⁻ cathelicidin

⁴⁻ down regulation

جدول ۷-۹ مکانیسمهای دیگرگونگی آنته ژنه

ی	و المولاقي التي ري	مكانيسم
	مثال	سعيسم
بیماری	عامل	
ايدز	HIV	میزان بالای جهش
آنفلوانزا	ويروس أنفلوانزا	1.1
آنفلوانزا	ويروس أنفلوانزا	انواع مختلف ژنتیکی
اسهال	رو تاويروس	11.1
بیماری لایم	بورليا	بازآرایسی ژنتیکی
	بورگد <mark>و ِرفری</mark>	(نوترکیبی ^۱ ، تبدیل ژنی ^۲ ،
گنوره	نایسریا گنوره	وارونگی مختص محل۳
ب <u>سی</u> ماری خـواب	گـــونههای	
آفری <mark>قایی</mark>	تريپانوزوم	
مالاريا	گـــونههای	
	يلاسموديوم	1
سرماخوردگی	رينوو يروس ها	تنوع ز <mark>یاد سرو</mark> تیپ <i>ی</i>
پنومونی	استريتوكوكوس	
مننژیت	ينومونيه	

کمپلمان (اپسونیزاسیون) برای تسهیل فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها میباشد. با این حال، عامل بیماریزای درون سلولی اجباری M. توبرکلوزیس، از طریق فعال کردن مسیر جایگزین کمپلمان در فضای خارج سلولی، پاسخ کمپلمان را بر میاندازد، و محصولات کمپلمان باکتری را می پوشانند و منجر به برداشت ارگانیسم توسط مونوسیتها می شود؛ بدینوسیله، ارگانیسم محل رونوشتبرداری خود میرسد. بسیاری از باکتریها (مانند شیگلا، E.coli میرسد. بسیاری از باکتریها (مانند شیگلا، انتریک میروتیپ تیفی) از داخل سلول به عنوان مخفی گاهی استفاده می کنند که آنها را قادر می سازد که از آنتی بادی ها و کمپلمان فرار کنند. لیستریا مونوسیتوژنز می تواند اسکلت سلولی را دستکاری کند تا مستقیماً از سلول به سلول منتشر سلولی را دستکاری کند تا مستقیماً از سلول به سلول منتشر شود، بدین ترتیب باکتری قادر می شود که از دفاع ایمنی فرار

مقاومت نسبت به فاگوسیتوز و کشتن باکتریها در فاگوزومها. فاگوسیتوز و کشتن باکتریها بوسیله گلبولهای سفید پلیمورفونوکلئر یا نوتروفیلها (PMNs) و مونوسیتها، یک روش حیاتی دفاع میزبان علیه باکتریهای خارج سلولی را تشکیل میدهد. کپسول کربوهیدراتی روی سطح بسیاری از باکتریها که پنومونی یا مننژیت ایجاد میکند، بسیاری از باکتریها که پنومونی یا مننژیت ایجاد میکند، السیاری از باکتریها که پنومونی یا مننژیت ایجاد میکند، المنازیت ایجاد میکند، و (H.irfluerzae, S.pneumoriae, N.meringitidis) ایسن

نوتروفیلها بسیار ویرولانت تر می کند. پروتئینهای سطح
اک م ماکه از فاگوسیتوز حلوگیری می کنند به ترتیب ساس
S. pyogenes o S. aureus o Toma M a A Toma
بیان می شوند. ماکروفاژها معمولاً باکتری ها را از طریق
اتصال فاگوزوم به لیزوزوم و تشکیل فاگولیزوزوم می کشند.
M. توبركلوزيس اتصال ليزوزوم به فاگوزوم را مهار كرده و
باکتریها را قادر میسازد که بدون چک شدن، داخل
ماکروفاژ تکثیر شوند. لڑیونلا پروتئین را تولید میکند که
سوراخ تشکیل میدهد (به نام لیستریولیزین O) و همچنین
دو فسفولیپازی که غشای فاگوزوم را تجربه میکنند و
باکتری را قادر میسازند که به سیتوپلاسم فرار کرده و از
تخریب توسط ماکروفاژرهایی یابند. لژبونلا دو پروتئین را
رین رشح میکنند که GTPase هایی کوچک را تعدیل کرده
و تنظیمکنندههای پیامرسانی داخل سلول را رهبری میکنند
تا ترافیک را تغییر دهند. بسیاری از باکتریها پروتئینهایی
میسازند که فاگوسیتها را میکشند، از مهاجرتشان
جلوگیری می کنند یا انفجار اکسیداتیو آنها را کاهش می دهند.
فرار از اینفلامازوم. یکی از مسیرهای پاسخ ایمنی ذاتی به
میکروبها، فعال سازی اینفلامازوم سیتوزولی است. این
مسیر توسط محصولات میکروبی تحریک شده و با
فعال سازی کاسپازها به اوج خود میرسد. کاسپازها ترشح
سیتوکینهای پیش التهابی 1-Ⅲ و 18-Ⅲ را تحریک کرده
و موجب ایجاد نوعی از مرگ سلولی به نام پیروپتوز
می شوند (فصل ۵). التهاب و مرگ سلولی ویرولانس
میکروبی و تکثیر آن را محدود میکنند. بعضی از باکتریها
مانند برسینیا و سالمونلا، پروتئینهای ویرولانسی را بیان
مىكنند كه تشكيل اينفلامازوم بالغ را مهار كرده، فعال سازى
کاسپاز را سرکوب کرده، مسیرهای پیامرسانی مورد نیاز برای
فعال سازی اینفلامازوم را بلوکه کرده، یا دسترسی سایر
پروتئینهای باکتریایی را به اینفلامازوم محدود میسازند.
تمام این مکانیسمها منجر به غیرفعال سازی اجزای مختلف
این واکنش دفاعی ضد میکروبی میزبان میشوند.
تـخريب مسيرهاي اينترفرون. وب وسرها م تواني

تـخرب مسـیرهای ایسترفرون. ویسروسها مسی توانسند استراتژیهای متعددی برای نبرد با ایسترفرونها (IFNs) که واسطههای دفاعی اولیه علیه ویروسها هستند ایسجاد کنند. بعضی ویروسها گیرندههای محلول همولوگ IFN ترشحی را تولید میکنند که به آنها متصل شده، اعمال IFN ترشحی را متوقف کرده یا پروتئینهایی ایجاد میکنند که از پیامرسانی

¹⁻ recombination 2- gene conversion

³⁻ site-specific inversion

طیف پاسخهای ایمنی به عفونت

در مـقایسه با تنوع مولکولی وسیع میکروبها، الگوهای ریختشناسی پاسخهای بافتی به میکروبها هـمانند مکانیسمهای منجر به این پاسخها محدود هستند. بنابراین، بسیاری از پاتوژنها الگوهای واکنش مشابهی ایجاد میکنند و تنها تعداد محدودی از خصوصیات، مختص یا پاتوگنومیک یک میکروارگانیسم به خصوص است. که به چالش تشخیص بافتی پاتولوژیک میافزاید.

تعامل بین میکروب و میزبان، ویژگیهای بافت شناختی تعامل بین میکروب و میزبان، ویژگیهای بافت شناختی پاسخ به میکروبها را مشخص میکند. پنج الگوی اصلی بافتی واکنش بافتی در عفونت وجود دارد: چرکی، تک هستهای / گرانولوماتوز، سیتوپاتیک / سیتوپرولیفراتیو، نکروز و التهاب مزمن / اسکار. التهاب چرکی در فصل ۳ توضیح داده خواهد شد.

التهاب گرانولوماتوز و تكهستهاى

ارتشاح بینابینی اکثراً تکهستهای و منتشر ویژگی شایع همه روندهای التهابی مزمن است، اما ایجاد چنین تغییراتی به عنوان یک روند حاد در پاسخ به ویروسها، باکتریهای داخل سلولی یا انگلهای داخل سلولی شکل میگیرد. بهعلاوه، اسپیروکتها و بعضی از کرمها، پاسخهای التهابی تکهستهای مزمن را برمی انگیزند.

ريختشناسي

این که کدام سلول تکهستهای در ضایعات التهابی غالب باشد، به پاسخهای ایمنی میزبان به ارگانیسم بستگی دارد. بنابراین، در عفونت با HBV لنفوسیتها غالب هستند (شکل بنابراین، در عفونت با HBV لنفوسیتها غالب هستند (شکل ۱۰A-۹)؛ در حالی که در ضایعات سیفلیسی اولیه و ثانویه پلاسما سلها شایع میباشند (شکل ۱۰B-۹). حضور این سلولهای لنفوئیدی بازتاب پاسخهای ایمنی در برابر پاتوژن یک سلولهای آلوده به پاتوژن است. التهاب گرانولوماتوز یک شکل مشخص التهاب تکهستهای است که عموماً توسط عوامل عفونی که در برابر حذف مقاومند (مثل Histoplasma عوامل عفونی که در برابر حذف مقاومند (مثل شیستوزوم)، ولی قادر هستند که ایمنی قدرتمند وابسته به سلولهای T را تحریک کنند، برانگیخته میشود. التهاب گرانولوماتوز (فصل تحریک کنند، برانگیخته میشود التهاب که سلولهای این تایه تحریک کنند، برانگیند ناده با تجمعات ما کروفاژهای فعال که سلولهای آیی تلیوئید

داخل سلولی JAK/STAT بعد از گیرنده IFN جلوگیری میکنند. همچنین ویروسها می توانند پروتئین کیناز وابسته به RNA دورشتهای (PKR) که یک واسطه کلیدی در اثرات ضد ویروسی IFN است را غیرفعال کنند. بعضی ویروسها همولوگهای سیتوکینها، کموکاینها یا رسپتورهایشان (که با روشهای متفاوتی از پاسخهای ایمنی جلوگیری میکنند) را در ژنوم خود کد میکنند و در نهایت، ویروسها استراتژیهایی برای توقف آپوپتوز در سلولهای میزبان بهدست آوردهاند که ممکن است به ویروس زمان لازم برای تکثیر، ماندگاری یا تغییر شکل سلولهای میزبان را بدهد.

• کاهش شناخت T-cell. ویروسهای DNA و DNA (متعددی (مثل هرپس ویروسها شامل HSV، HSV) و CMV) می توانند به پروتئینهای مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس I متصل شده و یا محل قرارگیری آن را تغییر دهند و ارائه پپتید به سلولهای +CD8 را مختل کنند. تنظیم کاهشی مولکولهای MHC کلاس I ممکن است سلولهای آلوده به ویروس را هدف سلولهای NK کند. در هر صورت هرپس ویروسها همولوگهای MHC کلاس I را که به عنوان موانع تعامل سلولهای NK با گیرندههای بازدارنده عمل می کنند، بیان می کنند. هرپس ویروسها می توانند مولکولهای MHC کلاس II را برای کاهش و اختلال در ارائه آنتیژن به سلولهای T helper هدف قرار دهند. علاوه بر این می توانند کاهش در آلوده کنند تا به طور مستقیم عملکرد آنها را کاهش دهند (مثلاً HIV سلولهای T CD4، ماکروفاژها و کاهش دهند (مثلاً HIV سلولهای +CMC) ماکروفاژها و سلولهای دندریتیک را آلوده می کند).

خلاصه

كريز ايمنى توسط ميكروبها

بعد از گذشتن از سدهای بافتی میزبان، میکروارگانیسمهای عفونی باید از مکانیسمهای ایمنی ذاتی و اکتسابی برای تک ثیر موفق و انتقال به میزبان بعدی، بگریزند. استفاده عبارتند از:

- دیگرگونگی آنتیژنی
- غيرفعالسازي آنتيباديها يا كمپلمان
- غلبه بر فاگوسیتوز (مثلاً با تولید کپسول)
 - فرار کردن از فاگوزوم.
- سرکوب پاسخهای ایمنی اکتسابی میزبان (مثلاً با جلوگیری از بیان اراثه آنتیژن و تخریب مسیرهای اینترفرون)



شمکل ۱۰-۹ التهاب تکهستهای و گرانولوماتوز. (A) و هپاتیت حاد ویروسی که با ارتشاح لنفوسیتی غالب مشخص می شود. (B) سیفیلیس ثانویه در درم به همراه ارتشاح لنفوسیتی اطراف عروقی و تکثیر اندوتلیوم (C) التهاب گرانولوماتوز در پاسخ به توبرکلوز. به منطقه پنیری شده (ستاره) دقت کنید که به طور طبیعی مرکز گرانولوم را تشکیل می دهد و در اطراف آن لبه ما کروفاژهای اپیتلیوئید فعال وجوددارد، که بعضی از آنها به هم اتصال یافته و سلولهای غول آسا (پیکانها) را تشکیل داده اند؛ این لایه خود با منطقه لنفوسیتهای T فعال شده احاطه می شود. این دید با بزرگنمایی زیاد خصایص بافتی را آشکار می سازد؛ پاسخ گرانولوماتوز عموماً به شکل کره سه بعدی با ارگانیسم تحریک کننده در منطقه مرکزی است.

نكروز بافتى

نامیده می شوند و می توانند به شکل سلولهای غول آسا (Clostridium pefringens و ارگانیسمهای دیگر که سموم قوی در آینند شناخته می شود. در بعضی موارد، یک منطقه ایجاد کنند می توانند نکروز شدید و سریعی (نکروز گانگرنی) مرکزی از نکروز پنیری وجود دارد (شکل ۱۰۰ C).

واكنش سيتو پاتيك - تكثير سلولى

واکنشهای سیتوپاتیک مسیتوپرولیفراتیو عموماً توسط ویروسها ایجاد میشوند. ضایعات این چنینی با نکروز سلولی یا تکثیر سلولی که عموماً سلولهای التهابی پراکنده در آن وجود دارد، شناخته میشوند.

ا ر بختشناسی

بعضی ویروسها یا درون سلولها تکثیر میشوند و تجمعات ویروسی قابل مشاهده مثل اجسام انکلوزیونی اعثم هرپس ویروس یا آدنوویروس) ایجاد میکنند یا باعث میشوند که سلولها در هم بیامیزند و سلولهای چند هستهای به نام پلیکاریونها (مثل ویروس سرخک یا هرپس ویروس) را تشکیل دهند (شکل ۱-۹ را ببینید). آسیب موضعی سلول در پوست ممکن است باعث شود که سلولهای اپیتلیالی جدا شوند و تاول ایجاد شود. بعضی ویروسها میتوانند باعث شوند که سلولهای اپیتلیال تکثیر شوند (مثل زگیلهای مقاربتی ایجاد شده توسط HPV یا پاکس ویروس). در نهایت ویروسها میتوانند به ایجاد نثوپلاسههای بدخیم کمک کنند (فصل ۶).

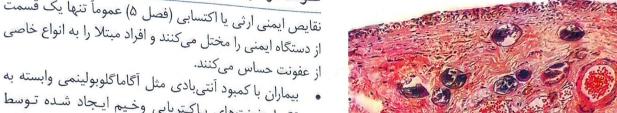
ر بختشناسی

به این علت که تعداد کمی از سلولهای التهابی در ضایعات نگروتیک حضور دارند، این ضایعات به صورت انفارکتوس با ازهمگسستگی یا فقدان رنگ آمیزی بازوفیل هستهای و حفظ زمینه سلولی به نظر می رسند. کلستریدیاها عموماً پاتوژنهای فرصت طلبی هستند که به علت ترومای نفوذی یا عفونت روده در یک بیمار با نوتروپنی به بافت ماهیچهای ارائه می شوند. به طور مشابه انگل E.histolytica در کولون زخم و در کبد آبسههایی ایجاد می کند که با تخریب بافتی زیاد و نکروز میعانی، بدون ارتشاح التهابی غالب مشخص زیاد و نکروز میعانی، بدون ارتشاح التهابی غالب مشخص می شود. ویروسها با مکانیسمهای کاملاً متفاوت می توانند نکروز گسترده مرتبط با التهاب در سلولهای میزبان ایجاد کنند، که نمونه آن تخریب لوبهای تمپورال مغز به وسیله کنند، که نمونه آن تخریب لوبهای تمپورال مغز به وسیله HSV یا کبد توسط HBV است.

ريختشناسي

گاهی یک پاسخ اسکاردهنده شدید علت اصلی اختلال عسملکرد است. برای مثال تخمهای شیستوزوم فیبروز "pipe-stem" در کبد یا فیبروز در دیواره مثانه ایجاد

عفونت در افراد مبتلا به نقص ایمنی



شعکل ۱۱-۹ عفونت شیستوزوما هماتوبیوم مثانه با تخمهای متعدد كلسيفيه شده و اسكار زياد.

مےکنند (شکےل ۹-۱۱). M.tuberculosis پریکاردیت فيبروزى فشارنده ايجاد مي كند. عفونت مزمن HBV میتواند سیروز کبد ایجاد کند که در آن دیوارههای متراکم فيبروز، ندولهاي هپاتوسيتهاي دژنرهشونده را احاطه

التهاب مزمن و اسكار

مي كنند.

بسیاری از عفونتها باعث التهاب مزمن می شوند که می تواند با ترمیم کامل بهبود یابد یا منجر به اسکار گسترده شود.

الگوی واکنشهای بافتی که در بالاتر توضیح داده شدند راهنماهای مفیدی برای تحلیل خصایص روندهای عفونی میکروسکوپی هستند، ولی باید بهخاطر سپرد که در بالین انواع متفاوتی از واکنشهای میزبان بهطور همزمان اتفاق می افتند. برای مثال، ریه یک بیمار دچار AIDS ممکن است با CMV ألوده باشد که تغییرات سیتولیتیک ایجاد میکند و همزمان با Pneumocystis که التهابی بینابینی ایجاد می کند نیز آلوده باشد. الگوهای مشابه التهاب می توانند در پاسخهای بافتی به عوامل فیزیکی یا شیمیایی و در شرایط التهابی با علت ناشناخته دیده شوند. در نهایت در افراد با تضعیف ایمنی غیبت پاسخهای التهابي ميزبان بهطور شايع بعضى از شواهد بافتي در مورد طبیعت بالقوه ارگانیسمهای عفونی کننده را حذف می کند. به علت وجود این پتانسیل برای عفونتهای مختلط و ریا نبود پاسخ میزبان، سایر تستهای تشخیص برای عفونت علاوه بر بررسی پاتولوژیک برای رسیدن به تشخیص قطعی ضروری است.

نقایص ایمنی ارثی یا اکتسابی (فصل ۵) عموماً تنها یک قسمت از دستگاه ایمنی را مختل میکنند و افراد مبتلا را به انواع خاصی

X، با عفونتهای باکتریایی وخیم ایجاد شده توسط باکتریهای خارج سلولی و چند عفونت ویروسی (روتاویروس و انتروویروس) مواجه میشوند.

بیماران با نقایص سلول T به عفونتهایی با پاتوژنهای داخل سلولی (به طور خاص ویروسها و بعضی انگلها) حساس هستند.

• بیماران با نقایصی در اجزاء اولیه کمپلمان به طور خاص مستعد ابتلا به عفونتهایی که توسط باکتریهای كپسولدار (مثل S.pneumoniae) ايجاد مى شوند، هستند؛ در حالی که نقص در اجزاء نهایی کمپلمان با عفونتهای نايسريايي مرتبط است.

نقص در عملکرد نوتروفیلی باعث افزایش عفونت با S.aureus بعضی از باکتریهای گرم منفی و قارچها مي شود.

افراد با نقایص ارثی در واسطههای ذاتی و اکتسابی ایمنی گاهی حساسیت انتخابی چشمگیری به انواع خاصی از عفونتها نشان ميدهند. اين الكوها نقش حياتي مولکولهای به خصوص را در واسطه گری ایمنی محافظت کننده به میکروارگانیسمهای خاص را آشکار می کند. برای مثال بیماران با جهش در مولکولهای پیامرسانی در ادامه TLRsهای متعدد مستعد بیماریهای باکتریایی پیوژن به خصوص عفونتهای S.pneumoniae هستند. پاسخهای TLR3 مختل با انسفالیت HSV در دوران کودکی مرتبط هستند. نقایص ارثی در ایمنی 17-۱۱ (مثل جهشهایی در STAT3 که فاکتور رونویسی موردنیاز برای تولید سلول T_H17 است) با کاندیدیاز جلدی ـ مخاطی مزمن مرتبط است.

نقایص ایمنی اکتسابی دلایل متعددی دارند. مهم ترین علت عفونت با HIV است که ایجاد AIDS (فصل ۵) می کند. HIV لنفوسیتهای CD4+ helper T را آلوده کرده و میکشد و باعث تضعیف ایمنی عمیق و عفونتهای متعدد می شود. علل دیگر نقص ایمنی اکتسابی شامل پروسههای ارتشاحی که عملکرد مغز استخوان را سرکوب میکنند (مثل لوسمی)،



شعکل ۱۲-۹ در غیاب ایـمنی (وابسـته بـه سـلول T مـناسب پـاسخ گرانولوماتوز میزبان اتفاق نمیافتد. عفونت مایکوباکتریوم آ ویوم در بيماري با AIDS، عفونت شديد داخل سلولي ماكروفاژي با ارگانیسمهای اسید فست (فیلامانی و صورتی در این نمونه رنگ آمیزی اسید فست). باکتری داخل سلولی، در ماکروفاژها باقی میماند و حتی در آنها تکثیر میشود، چراکه سلول Tکافی برای برپایی پاسخ گرانولوماتو وجود ندارد. AIDS. سندرم نقص ايمنى اكتسابي.

پیوژن) و بعضی از قارچها است.

- ارتشاحات سلولهای تکهستهای در بسیاری از عفونتهای مزمن و بعضی از عفونتهای ویروسی حاد شايع هستند.
- التهاب گرانولوماتوز مشخصه ویره عفونت با Mycobacterium tuberculosis و بعضى قارح هاى خاص است.
- ضايعات سيتوياتيك و بروليفراتيو توسط بعضي ويروسها ايجاد مي شوند.
- نکروز در اثر توکسینهای تخریبکنندهٔ بافت تولید شده توسط میکروبهایی مانند C. پرفرینجنس به وجود مي آيد.
- عفونت مزمن و اسکاردهنده در مرحله نهایی مسیر بسیاری از عفونتها مشترک است.

داروهای تضعیفکننده ایمنی (مثل آنهایی که برای درمان بیماریهای خودایمنی خاصی استفاده میشوند، و پیوند سلولهای بنیادی خونی هستند. علاوه بر سیستم ایمنی سماریهای دستگاه عضوی نیز می توانند بیماران را مستعد عفونتهایی به علت میکروارگانیسمهای خاص کنند. افراد با فیبروز کیستیک به طور شنایع عفونتهای تنفسی به علت P.aeroginosa می گیرند. فقدان عملکرد طحالی در افراد با بیماری سلول داسی آنها را به عفونتهای با باکتریهای بدون کپسول مثل S.pneumoniae مستعد می کند. سوختگی پوست را نابود میکند و این سه علیه میکروبها را از میان برمی دارد و به این ترتیب عفونت با پاتوژنهایی مثل P.aeruginosa ایجاد می شود. در نهایت، سوءتغذیه دفاع ایمنی را مختل می کند.

ربختشناسي

بیمار<mark>ان با نقای</mark>ص آنتیبادی، کیمپلمان یا نوتروفیل عفونتهای موضعی شدید باکتری<mark>ای</mark>ی میگیرند که هیچ ارتشاح، نوتروفیلی قابل توجهی در آن دیده نمی<mark>شو</mark>د. د<mark>ر</mark> این بیماران شناسایی ارگانیسم عامل ممکن است فقط با کشت یا ظاهر رنگ آمیزیهای به خصوص قابل برداشت باشد؛ اگرچه بسیاری از تأثیرات سیتوپاتیک ویروسی (مثل ادغام سلولی یا انکلوزیون) (شکل ۱-۹) باز هم می توانند وجود داشته باشند. عفونتهای ویروسی در میزبانهای با تضعیف ایمنی پاسخ التهابی تک سلولی مورد انتظار را ایجاد نمی کنند. در بیماران دچار AIDS که سلولهای T helper ندارند و نمی توانند پاسخهای سلولی طبیعی ایجاد کنند، ارگانیسمهای ایجادکننده التهاب گرانولوماتوز (مئل M.avium complex) در ايــجاد ايــن التــهاب شكست می خورند (شکل ۱۲-۹).

الگوهای پاسخهای میزبان به میکروبها

- در افراد طبیعی (دارای ایمنی طبیعی) الگوی پاسخهای میزبان به گروههای متفاوت میکروبها، به ندرت متفاوت است. این الگوهای پاسخ میتوانند برای تعیین ارگانیسم عامل احتمالی استفاده شوند.
- التهاب حاد چرکی مملو از نوتروفیل مشخصه عفونتهای با تعداد زیادی باکتری (باکتریهای

مطالب ينشنهادي جهت مطالعه

Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al: Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections, Clin Microbiol Rev 27:490, 2014. [A very useful review of the many methods available for laboratory detection of fungal infections.]

Belkaid Y, Segre JA: Dialogue between skin microbiota and immunity, Science 346:954, 2014. [An excellent review of interactions between the microbiome of the skin and the immune system.)

- Bennett E, Dolan R, Blaser MJ: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2014, Elsevier Saunders. [A comprehensive reference for infectious diseases, including and sections on microbial pathogenesis.]
- Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT: Pyroptosis: host cell death and inflammation, Nat Rev Microbiol 7:99, 2010. [A good introduction to the inflammasome and pyroptosis, including their role in the response to infactions.]
- Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al: Molecular mechanisms of antibiotic resistance, Nat Rev Microbiol 13:42, 2015. [An accessible, well-written review at the introductory level.]
- Buchan BW, Ledeboer NA: Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory, Clin Microbiol Reo 27:783, 2014. [A timely review of emerging technologies in clinical microbiology.]
- Cadwell K: The virome in host health and disease, humanity 42:805, 2015. [A good introduction to this emerging area, including a discussion of the interactions between the oirome and other components of the microbiome.]
- Dantas G, Sommer MO, Degnan PH, et al: Experimental approaches for defining functional roles of microbes in the human gut, Annu Rev Microbiol 67:459, 2013. [A thoughtful and short review of experimental methods for microbiology research.]
- Galán JE, Lara-Tejero M, Marlovits TC, et al: Bacterial type III secretion systems: specialized nanomachines for protein delivery into target cells, Annu Rev Microbiol 68:415, 2014. [A review of the structure and mechanism of type III secretion systems.]
- Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al: Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future, Clin Microbiol Rev 28:871, 2015. [Includes the significance of capsule in pathogenesis and vaccines, as well as methods for capsule typing.]
- Goo E, An JH, Kang Y, et al: Control of bacterial metabolism by quorum sensing, Trends Microbiol 23:567, 2015. [A review of this emerging area of study, with focus on non-enteric gram-negative bacilli.]
- Hobley L, Harkins C, MacPhee CE, et al: Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes, FEMS Microbiol Rev 39:649, 2015. [An exhaustive review of biofilm structure.]
- Jorgensen JH, Pfaller MA: Manual of clinical microbiology, ed 11, Washington, 1X:, 2015, ASM Press. [A comprehensive textbook of clinical microbiology at an advanced level.]

- Jucker M, Walker LC: Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases, Nature 501:45, 2013. [A short review of prions and other self-propagating proteins.]
- Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, et al: Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease, Annu Rev Microbiol 68:217, 2014. [A timely review of how antibiotics can increase vulnerability to some diseases.]
- Khabbaz RF, Moseley RR, Steiner RJ, et al: Challenges of infectious diseases in the USA, Lancet 384:53, 2014. [A comprehensive but short review of current infectious disease challenges in the United States.]
- Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, et al: Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology, Clin Microbiol Rev 28:208, 2015. [An exhaustive review of the utility of bacterial culture.]
- Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, et al: Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment, Clin Microbiol Rev 27:949, 2014. [A review of current challenges of energing and neglected diseases in developing nations.]
- Nash AA, Dalziel RG, Fitzgerald JR: Mims' pathogenesis of infectious disease, ed 6, San Diego, 2015, Academic Press. [A beautifully written timely and comprehensive classic text.]
- Okumura CY, Nizet V: Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive gram-positive bacterial pathogens, Annu Rev Microbiol 68:439, 2014. [A very good review of this complex area.]
- Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, et al: Emerging role of Zika v irus in adverse fetal and neonatal outcomes, Clin Microbiol Rev 29:659, 2016. [Review of emerging role of Zika virus in congenital brain defects.]
- Safronetz D, Feldmann H, de Wit E: Birth and pathogenesis of rogue respiratory viruses, Annu Rev Pathol 10:449, 2015. [Introduces zoonotic respiratory review, with a good emphasis on pathogenesis.]
- Sommer F, Backhed F: The gut microbiota masters of host development and physiology, Nat Rev Microbiol 11:227, 2013. [An excellent introduction to intestinal microbiome and the role it plays in development of the immune response.]
- Wlodarska M, Johnston JC, Gardy JL, et al: A microbiological revolution meets an ancient disease: improving the management of tuberculosis with genomics, Clin Microbiol Rev 28:523, 2015. [A good example of the important trend toward whole-bacterial genome sequencing in clinical diagnostics.]

کانال تلگرام Telegram : >>> @khu_medical

دانلود رایگان جدید ترین کتاب های طب

Study smart with Student Consult

Robbins BASIC PATHOLOGY

TENTH EDITION

CURATIVE MEDICINE Telegram: >>> @khu_medical









KUMAR **ABBAS ASTER**